

**Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie**

**Direktor:**

**Prof. Dr. med. Bernhard Graf, MSc.**

**der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg**

**Der prognostische Wert des Bispektralindex  
und der Suppression Ratio bezüglich des  
Überlebens nach kardiopulmonaler  
Reanimation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von**

**Timo Seyfried**

**2011**



**Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie**

**Direktor:**

**Prof. Dr. med. Bernhard Graf, MSc.**

**der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg**

**Der prognostische Wert des Bispektralindex  
und der Suppression Ratio bezüglich des  
Überlebens nach kardiopulmonaler  
Reanimation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von**

**Timo Seyfried**

**2011**

**Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Graf, MSc.**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann**

**Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2011**

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

## Vorwort

1.	Einleitung	8
1.1.	Geschichte der Reanimation	8
1.2.	Epidemiologie des Herz-Kreislaufstillstands	9
1.3.	Prädiktoren des Erfolgs bei Reanimation	9
1.4.	Der Bispektrale Index als möglicher Prädiktor	12
1.5.	Ziele der Arbeit	12
2.	Material und Methoden	13
2.1.	Patienten und Studiendesign	13
2.2.	Der Bispektrale Index	15
2.2.1.	Der BIS Algorithmus	17
2.2.2.	Ablauf des BIS Algorithmus	19
2.2.3.	BIS-Wert und Narkosetiefe	19
2.3.	Neurologisches Outcome und Überleben	21
2.3.1.	Cerebral Performance Category Score	21
2.3.2.	Mini Mental State	22
2.3.3.	Hirnstammreflexe	23
2.3.4.	Überleben	24
2.4.	Statistische Analyse	25
2.4.1	Signifikanzniveau	26
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Das Patientenkollektiv	26
3.1.1.	Alters/Geschlechtsverteilung	28
3.1.2.	Initialer Rhythmus	29
3.1.3.	Reanimationsdauer	30
3.1.4.	Zeitpunkt der BIS-Anlage	30
3.1.5.	Intensivaufenthalt	31
3.2.	Einflussgrößen für das vitale Outcome	31
3.2.1.	Initialer Rhythmus	33
3.2.2.	Dauer der Reanimation	34
3.2.3.	Intensivmedizinische Parameter	34
3.2.4.	Pupillen- und Trachealreflex als Prognoseparameter	36
3.3.	BIS und SR als prognostische Faktoren	37
3.3.1.	Anwendung der BIS- und SR Cut-off Werte für den vitalen Outcome	38
3.3.2.	BIS- und SR-Schwellenkriterium für die klinische Anwendung	41
3.3.3.	Spezifität und Sensitivität der Schwellenkriterien	43
3.3.4.	Logistische Regressionsmodelle zur Prognoseabschätzung	44
4.	Diskussion	45
4.1.	Das Patientenkollektiv	45
4.2.	Initialer Rhythmus als Einflussgröße	45
4.3.	Dauer der Reanimationsmaßnahmen als Einflussgröße	46
4.4.	Dauer des Intensivaufenthalts	47
4.5.	Intensivmedizinische Parameter als Einflussgrößen	47
4.6.	Hypothermie als Einflussfaktor	48
4.7.	Pupillen- und Trachealreflex als prognostische Parameter	49
4.8.	Außerklinische vs. innerklinische Reanimation	50
4.9.	Outcome des Patientenkollektivs	51
4.10.1.	Der BIS als etabliertes Monitoringverfahren	52
4.10.2.	Erfassung der cerebralen Perfusion und des cerebralen Metabolismus	52
4.10.3.	Störfaktoren und ihr Einfluss auf das BIS-Monitoring	54
4.10.4.	Aussagekraft des BIS unter laufender kardiopulmonaler Reanimation	56
4.10.5.	BIS und SR als frühe Prädiktoren des vitalen Outcome	57
4.10.6.	Die Anwendung von Schwellenkriterien	59
4.10.7.	BIS und SR in Kombination mit klinischer Untersuchung	60
4.10.8.	Einschränkungen der Studie	61
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literatur	65
7.	Anhang	71
8.	Danksagung	80
9.	Lebenslauf	81

## Abkürzungsverzeichnis

ACLS	Advanced Cardiac Life Support
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
BIS	Bispektralindex
CCT	Kraniale Computertomografie
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPC	Cerebral Performance Kategorie Score
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
d 3-7	Tag 3-7
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografische Aktivität im Bereich von 70-110 Hz
ERC	European Resuscitation Council
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde
HKS	HerzKreislaufstillstand
Hz	Frequenz in Hertz
kΩ	Kiloohm
MMS	Mini Mental State Test
μV	Mikrovolt
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
S 100	Serumprotein S 100
SR	Suppression Ratio
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SQI	Signalqualitätsindex des BIS-Monitors
VF	Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ZNS	Zentralnervensystem

## **Vorwort:**

Diese multizentrische prospektive Erhebung erfolgte in den anästhesiologischen Abteilungen zweier Uni-Kliniken (Ulm, Regensburg). Sie wurde aufgrund der aufwendigen Organisation und des großen Umfanges von den Promovenden Timo Seyfried und Christian Riegger vor Ort jeweils gemeinsam durchgeführt.

Um in beiden Dissertationen Aussagen anhand eines vergleichsweise großen Kollektivs machen zu können, wurde auf eine Teilung des Patientenkollektivs verzichtet.

Teile der Einleitung sowie die grundlegende Deskription des Kollektivs sind daher in beiden Arbeiten ähnlich. Darüber hinaus bearbeiteten die Promovenden das Thema jedoch unter verschiedenen Fragestellungen:

Timo Seyfried beschäftigte sich schwerpunktmäßig mit dem prognostischen Wert des Bispektralindex und der Suppression Ratio bezüglich des Überlebens nach kardiopulmonaler Reanimation, während Christian Riegger den prognostischen Wert des Bispektralindex und der Suppression Ratio als frühzeitigen Prädiktor für das neurologische Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation erarbeitete.

Beide Arbeiten beleuchten damit unterschiedliche Aspekte des Gesamtthemas und wurden jeweils eigenständig von den Promovenden erstellt.

# 1. Einleitung

## 1.1. *Geschichte der Reanimation*

Bereits in der Antike versuchten die Menschen, Verstorbene wieder ins Leben zu rufen. Dabei gab es verschiedene Versuche leblose Personen durch laute Ansprache, Berührung, Atemspende und Thoraxkompression zu reanimieren. Die auf den Aufzeichnungen des Galen basierenden Vorstellungen über den menschlichen Organismus hielten sich bis in die Neuzeit [1].

Abgelöst wurde diese Vorstellung von den Entdeckungen William Harveys. Dieser beschrieb im 17. Jahrhundert zum ersten Mal schlüssig und zusammenhängend den Blutkreislauf sowie die Aufgabe des Herzens als Druckpumpe. Zuvor hatte bereits Andreas Vesalius Galens Fehler aus der Tieranatomie verbessert.

Die Londoner Royal Society demonstrierte erstmals 1667 die Beatmung anhand des geöffneten Brustkorbs eines Hundes und die dabei sichtbare Belüftung der Lunge.

An einem Bergmann führte 1732 der Chirurg Tossach erstmals eine erfolgreiche Mund-zu-Mund-Beatmung durch. Man erkannte die Bedeutung der Atmung für die Wiederbelebung. Diese neuen Erkenntnisse wurden jedoch nicht konsequent in der Wiederbelebung umgesetzt.

Es entwickelten sich im Lauf der Jahrhunderte auch viele, zum Teil kurios anmutende Verfahren der Thoraxkompression.

Erst in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde durch die Erkenntnisse Peter Safars und Bernard Lowns der Grundstein für die heute gültigen Algorithmen gelegt [1-3]. Diese Algorithmen wurden über die letzten Jahre ständig modifiziert und aktualisiert.

Die letzte Aktualisierung der Leitlinien erfolgte im Jahr 2010 durch das European Resuscitation Council. In den neuen Leitlinien wurde der Thoraxkompression und Laienreanimation besondere Bedeutung beigemessen. Dies trug neueren Forschungsergebnissen Rechnung die zeigten, dass Patienten mit einer suffizienten Thoraxkompression höhere Überlebensraten aufwiesen [4, 5].

Des Weiteren wird in den Leitlinien eine therapeutische Hypothermie von 32-34°C nach überlebtem Kammerflimmern zur Minderung des zerebralen Schadens empfohlen. Für diese Patientengruppe wird dadurch die Prognose verbessert,



während der Nutzen solcher Maßnahmen nach nicht-defibrillierbarem Kreislaufstillstand und bei Kindern von Nutzen sein könnte, jedoch nicht nachgewiesen ist [6].

Die Anwendung der neuen Erkenntnisse in der Pharmakotherapie des Herz-Kreislaufstillstands und eine effektivere Organisation des Rettungsdienstes haben zu einer Zunahme des sogenannten primären Reanimationserfolges, d.h. der Rückkehr eines Spontankreislaufs, geführt [7].

Es gibt jedoch immer noch sehr deutliche Unterschiede zwischen dem Outcome der Reanimation im ländlichen Raum im Vergleich zum städtischen Raum. Unterschiede finden sich auch im Vergleich der klinischen und präklinischen Reanimation [7, 8].

## ***1.2. Epidemiologie des Herz-Kreislaufstillstands***

In Europa versterben jährlich über 600 000 Menschen an einem Herz-Kreislauf-Stillstand. Die Inzidenz von Wiederbelebungsversuchen wird mit 33-99/100.000 Einwohnern pro Jahr angegeben. Dies entspricht 26400-79200

Reanimationsversuchen in Deutschland pro Jahr [9]. In den Vereinigten Staaten erleiden ca. 350.000 Menschen pro Jahr einen Herzstillstand. Somit erleidet alle 90 Sekunden ein Patient in den Vereinigten Staaten einen Herz-Kreislaufstillstand[1].

## ***1.3. Prädiktoren des Erfolgs bei Reanimation***

Durch die geringe Ischämietoleranz des Gehirns ergeben sich neue Schwierigkeiten in der Postreanimationsphase. Etwa 80 % der reanimierten Patienten bleiben zunächst komatös und haben meist eine ausgesprochen ungünstige Prognose [7].

Sie versterben oder überleben mit schweren irreversiblen Hirnschädigungen, die zu einer bleibenden Bewusstlosigkeit, einem persistierenden apallischen Syndrom oder einem dauerhaften schweren neurologischen Defektsyndrom mit ständiger Pflegebedürftigkeit führen [10, 11]. Die vollständige Rehabilitation des Patienten, der sogenannte sekundäre Reanimationserfolg, gelingt nur in wenigen Fällen. Laut aktueller Studienlage liegt der sekundäre Reanimationserfolg zwischen 3 % und 27 % [12, 13].

Eine frühe Beurteilung des Outcome wichtig für die Entscheidung zur Ausweitung der intensivmedizinischen Therapie. Gerade für diese „End-of-Life Decisions“ ist es wichtig, die individuelle Prognose möglichst früh abschätzen zu können.

In der Literatur finden sich viele Studien, die mögliche Prognosefaktoren zusammengetragen haben.

Diese Prognosefaktoren basieren auf demographischen, klinischen, elektrophysiologischen und biochemischen Daten. Darüber hinaus tragen Scoresysteme und neuroradiologische Befunde zur Prognoseabschätzung bei.

Einige Parameter im Überblick [14]:

*Tabelle 1:* Zusammenstellung der Prognosefaktoren

<b>I. Demografische und präklinische Daten</b>
➤ Alter [15, 16]
➤ Grunderkrankungen/Komorbidität [17, 18]
➤ Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes [19, 20]
➤ Art der Herzrhythmusstörung [15, 16, 20]
➤ Beobachteter oder nicht beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand [16, 21-23]
➤ Lebensrettende Sofortmaßnahmen [22, 24, 25]
➤ (geschätztes) Intervall zwischen Kollaps und Eintreffen des Notarztes [13, 16, 26]
➤ Spontanatmung beim Eintreffen des Notarztes [27]
➤ Zeit zwischen Herz-Kreislauf-Stillstand und ROSC [15]
➤ Adrenalin-Gesamtdosis während der Reanimation [28]
➤ Pupillenreaktion auf Licht nach 24-72h [23, 29]
➤ Hust-/Würgreflex nach 24-72h [18, 23]
➤ Glasgow-Coma-Score nach ROSC [23]
➤ Spontanatmung nach ROSC [27]

<b>II. Klinische Befunde</b>
➤ Dauer der Bewusstlosigkeit [30]
➤ Auftreten generalisierter Myoklonien [18, 23, 29]
➤ Kornealreflex bei Aufnahme in die Klinik und am 1. und 3. Tag [23, 29]
➤ Reaktion auf Schmerzreize am 3. Tag [18, 23, 29]
➤ Glasgow-Coma-Score bei Klinikaufnahme [18, 23]
➤ APACHE-II-Score in den ersten 24h [18]

➤ vestibulookulärer Reflex nach 3 Tagen [23]
➤ fehlender Hust-/Würgreflex [23]

<b>III. Labor</b>
➤ S-100-Protein im Serum 24 h nach Reanimation [31, 32]
➤ neuronenspezifische Enolase im Serum in den ersten 72h nach Reanimation [29, 31]
➤ Serumglucose bei Aufnahme in die Klinik und nach 12 und 24h [18, 33]

<b>IV. Elektrophysiologie</b>
➤ Elektroenzephalografie (EEG): Burst-Suppression-EEG, isoelektrisches EEG [18, 34, 35]
➤ beidseitiger Ausfall der somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) [33, 36, 37]

<b>V. Radiologische/Nuklearmedizinische Untersuchungen</b>
➤ Computertomografie [18, 38]
➤ Magnetresonanztomografie [39]
➤ Positronenemissionstomografie [40]

Viele von diesen Parametern können jedoch erst im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung erhoben werden und sind daher für die Frühphase ungeeignet.

Die elektrophysiologischen Verfahren sind den anderen klinischen Parametern bezüglich ihrer Spezifität überlegen [34, 41]. Bei den ihnen zeigte sich, dass die Untersuchungen von somatosensorisch evozierten Potentialen die geringste Wahrscheinlichkeit für falsch positive Resultate aufweisen [41, 42].

Mit dem BIS-Monitoring würde ein tragbares, auf Elektrophysiologie basierendes, Instrument zur Verfügung stehen um schon in einer frühen Phase der Reanimation die Prognose des Patienten besser abschätzen zu können.

### **1.4. Der Bispektrale Index als möglicher Prädiktor**

Der BIS-Monitor ist ein weltweit eingeführtes und in zahlreichen Untersuchungen validiertes automatisiertes Narkose-EEG-Interpretationssystem. Der BIS-Monitor wurde zuerst in den USA direkt vertrieben. Von 1996 bis 1999 wurde der A-1000 von der Firma Spacelabs in Deutschland verkauft, allerdings nur für wissenschaftliche Zwecke. Erst ab 1999 kam er über Vertriebspartner in den Handel.

Das BIS-Monitoring hat gerade bei notfallmedizinischen bzw. intensivmedizinischen Einsatz große Vorteile im Vergleich zum konventionellen EEG. Als Kompaktsystem ist es sowohl leicht transportabel als auch schnell einsetzbar. Des Weiteren ist zur Anwendung und Auswertung keine größere Expertise erforderlich, was einen breiten Einsatz ermöglicht. Aufgrund seiner Konzeption als Narkose-EEG-Interpretationssystem kann der Bispektrale Index trotz sedierender Medikation eingesetzt werden. Dies führt jedoch zu gewissen Einschränkungen, auf die im weiteren Verlauf noch eingegangen wird.

Neben der Messung der Narkosetiefe wird der prozentuale Anteil des Nulllinien-EEGs im Gesamt-EEG erfasst. Dieses Burst-Suppression-EEG tritt meist bei BIS-Werten zwischen 0 und 30 auf und kann Hinweise auf eine cerebrale Ischämie geben. Das Spontan-EEG wird aufgrund eines Schutzmechanismus, der den metabolischen Bedarf bei neuronaler Ischämie inhibiert, sobald der cerebrale Perfusionsdruck unter eine kritische Grenze fällt.

In einer Studie von Vivien et al. [43] konnte gezeigt werden, dass BIS-Monitoring zur Festlegung des Zeitpunktes abschließender Hirntoddiagnostik bei komatösen Patienten geeignet ist. Es finden sich auch mehrere Fallberichte, in denen BIS-Monitoring als möglicher Prädiktor bei Reanimation gesehen wird [44, 45]. Das BIS-Monitoring könnte auch Aufschluss über die cerebrale Perfusion bei laufender kardiopulmonaler Reanimation geben [46, 47].

### **1.5. Ziele der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist zu klären, ob im Rahmen von Reanimationen BIS-Monitoring einen frühen prognostischen Parameter für das Überleben und das neurologische Outcome zur Verfügung stellen kann bzw. ob eine Aussage zur Effizienz der CPR-Maßnahmen getroffen werden kann. Aus Einzelfallberichten mit

BIS-Monitoring ist bekannt, dass sowohl ein Abfallen des Bispektralen Index im Rahmen von cerebraler Ischämie (Morimoto et al. [48]; Merat S et al. [47]) als auch ein Ansteigen dieses Parameters im Rahmen von Reanimationsmaßnahmen mit Wiederaufnahme der cerebralen Funktion (Kluger MT [45]; Szekely B et al. [44]) und Korrektur der metabolischen Störung auftreten kann. In den zwei, bisher einzigen, klinischen Studien, in denen BIS-Monitoring eingesetzt wurde, um zu prüfen, ob sich der Bispektrale Index eignet, frühzeitig eine etablierte Hirntoddiagnostik einzuleiten, betrug die Patientenzahl 56 bzw. 25 (Vivien et al [43]; Charier D et al ).

Daher ist eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

Von Interesse sind hierbei die Fragestellungen inwiefern BIS-Werte mit dem Überleben bzw. dem neurologischen Outcome korrelieren sowie die Aussagekraft der Suppression-Ratio während der Reanimation und im darauf folgenden intensivmedizinischen Verlauf. Mögliche Einflussvariablen sind hierbei ausgeprägte Hypothermie, sedierende Medikamente und Narkosemittel.

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1. Patienten und Studiendesign***

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommissionen der Universitäten Ulm und Regensburg geprüft und genehmigt (Antragsnummer: 06/112-MZ).

In einer prospektiven, bizenitrischen, einfach verblindeten Beobachtungsstudie wurden 79 Patienten mittels Bispektralem Index untersucht, die von Ende 2005 bis Anfang 2008 im Bereich des Notarztdienstes der Städte Ulm/Regensburg sowie innerhalb der Unikliniken Ulm/Regensburg einen präklinischen bzw. intraklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitten haben und aufgrund dessen reanimationspflichtig wurden. Der Herz-Kreislauf-Stillstand wurde definiert als Pulslosigkeit sowie dem Fehlen jeglicher Spontanatmung.

Die Patienten wurden nach den neuen European Resuscitation Council Guidelines (ERC) von 2005 reanimiert. Um eine genauere statistische Aussage bezüglich des vitalen Outcome erreichen zu können, wurde eine Fallzahl von 70 Patienten angestrebt. Insgesamt wurden in den Zentren Ulm und Regensburg 89 Patienten mittels bispektralem Index während und nach kardiopulmonaler Reanimation untersucht.

Ausgeschlossen waren:

- Patienten unter 18 Jahren
- Patienten mit schweren strukturellen Hirnschäden
- Patienten mit Intoxikation durch Sedativa
- Patienten mit Hypothermie (Körpertemperatur < 30°C)

Um den Einfluss dieser möglichen Störgrößen auszuschließen, wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, deren Herzkreislaufstillstand nicht im Rahmen einer Intoxikation mit diesen Substanzen aufgetreten ist. Um diese Störgrößen im weiteren Verlauf zu erfassen, wurden die Gaben dieser Medikamente, insbesondere Bolusgaben im Studienprotokoll aufgezeichnet und bei der Auswertung berücksichtigt.

Das Aufkleben der BIS-Elektrode erfolgte entweder bei laufender Reanimation oder nach Übergabe des Patienten im Schockraum durch den Rettungsdienst, das Reanimationsteam, oder die Doktoranden. Die Platzierung der Elektrode erfolgte nur zu Zeitpunkten im Algorithmus, in denen die Patientenversorgung nicht gefährdet war. Erfasst wurden die EEG-Rohdaten, der BIS-Wert, ein EMG und die Suppression Ratio.

Als Zeitgrenze zwischen Reanimation und Beginn der Messung wurden 90 min nach Beginn der Reanimation festgelegt. Die enzephalographische Überwachung mit BIS-Monitoring unter Berücksichtigung der Signalqualität anhand der im Trendspeicher gespeicherten Daten erfolgte bis 72 h nach Beginn der CPR. Die BIS-Messungen wurden vorzeitig bei Extubation oder dem Tod des Patienten beendet.

Die Dokumentation erfolgte mittels Utstein-Protokoll.

Der Intensivaufenthalt wurde mittels eines Dokumentationsbogens erfasst.

Dokumentiert wurden:

- initiale Rhythmusstörung
- Herzfrequenz
- Blutdruck
- Pupillomotorik
- Hirnstammreflexe
- SaO<sub>2</sub>
- Temperatur
- applizierter Medikamente (insbes. Sedativa/Narkotika)

- Diurese

Erfasst wurden zudem Manipulationen am Patienten wie:

- Lagerungsmaßnahmen
- Tubuspflge
- invasive Maßnahmen

Ebenso fand die Aufklärung des Patienten bzw. dessen Betreuers bezüglich der laufenden Studie statt. Zur Erhebung u. Auswertung der Daten wurde eine Einwilligungserklärung vom Patienten oder bei fehlender Einwilligungsfähigkeit des Patienten von dessen Betreuer eingeholt. Bei Patienten, die während der kardiopulmonalen Reanimation oder in der stationären Frühphase verstarben wurden die persönlichen Daten in anonymisierter Form in die Studie einbezogen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung sowie eine Patienteninformation wurde dem Patienten bzw. dessen Betreuer ausgehändigt. Die Patienten bzw. deren Betreuer wurden zudem über die Möglichkeit des Rückzugs der Einwilligungserklärung informiert.

Als Drop-outs wurden Patienten gewertet, bei denen zwischen Messbeginn und Reanimation über 90 Minuten lagen, sowie Patienten, bei denen unter Berücksichtigung der Rohdaten keine ausreichend langen Zeitabschnitte mit guter Signalqualität erfasst werden konnten; ebenso Patienten, bei denen es trotz Verzicht auf Manipulationen am Patienten, Reduktion der Katecholamindosis sowie Gabe eines Muskelrelaxans durch ausgeprägte EMG-Aktivität oder kardiale Hyperkinesie zu einer Interferenz der Signalmuster kam.

## ***2.2. Der Bispektrale Index***

Der BIS-Monitor ist ein automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem.

In dieser Studie wurde der A-2000 Monitor, der amerikanischen Firma Aspect Medical Systems eingesetzt. Das Gerät verfügt über einen Trend- sowie einen Langzeitspeicher, der über eine PC-Schnittstelle mit Hilfe einer speziellen Software ausgelesen werden kann. Zur Übertragung wurde die Software WinHist shortcut 2.0.1 der Herstellerfirma verwendet. Die weitere Prozessierung der Daten erfolgte unter Zuhilfenahme von Microsoft Excel.

Die EEG-Signalaufnahme erfolgt mittels Einmalklebeelektrode, dem sogenannten BIS-Sensor, der an der Stirn des Patienten angebracht wird. Diese Elektrode enthält zwei Messelektroden zur Erfassung des EEG, eine Messelektrode zur Erfassung des Augenmuskel-EMG sowie eine Referenzelektrode. Nach Umwandlung des EEG-Signals in einem Analog-Digital-Konverter wird geräteintern der sogenannte BIS-Wert ermittelt. Nach dem Einschalten wird vom Gerät eine Überprüfung des Elektrodenkontakts eine Impedanzprüfung des Sensors durchgeführt. Bei einer Impedanz von unter 7,5 k $\Omega$  (Kiloohm) ist die Überprüfung erfolgreich. Die Impedanz der Erdungselektrode muss unter 100 k $\Omega$  liegen. Solange jedoch die gemeinsame Impedanz aller Elektroden unter 15k  $\Omega$  liegt gilt die Überprüfung als bestanden. Bei erhöhter Impedanz muss durch Andrücken oder deren Neuplatzierung der Elektrodenkontakt verbessert werden. Die Impedanz wird vom Monitor so lange überprüft, bis sie zur Signalermittlung ausreichend ist. Die BIS-Daten werden über eine Mittelungszeit von 15 Sekunden erfasst und über eine einminütige Mittelungszeit im internen Speicher abgelegt.

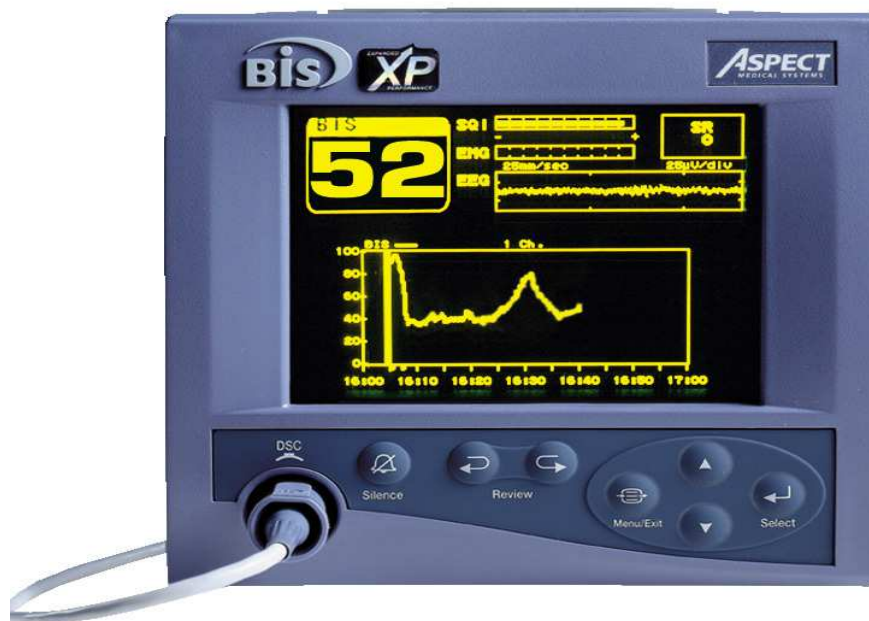
Im internen Speicher werden neben Datum, Uhrzeit und Sensorangaben folgende Parameter gespeichert:

- Signalqualität; zwischen 0 und 100 %
- EMG (Elektromyographie); in Dezibel (dB), Frequenzbereich 70-110 Hz, gibt sowohl Muskelaktivität, als auch Artefakte wieder
- EEG (Elektroenzephalogramm); Wiedergaberate 25 mm/s, 25 Mikrovolt/Spalte
- SR (Suppression Ratio); prozentualer Anteil von isoelektrischem EEG innerhalb der letzten 63 Sekunden des Gesamt EEG, Angabe in Prozent

Des Weiteren werden die BIS-Werte als Mittelwert über eine Minute sowie als minimaler und maximaler BIS-Wert gespeichert.



Grafik 1



### 2.2.1. Der BIS-Algorithmus

Das mathematische Verfahren der Fast-Fourier-Transformation ergibt ein Powerspektrum, welches aus Amplitudenquadrant vs. Frequenz besteht und ein Phasenspektrum, welches sich aus Phasenwinkel vs. Frequenz errechnet. Früher wurde zur EEG Analyse nur die spektrale Eckfrequenz 95 und die Medianfrequenz errechnet, die sich aus dem Powerspektrum errechnen. Das Phasenspektrum wurde nicht berücksichtigt. Die Bispektralanalyse verwendet auch das Phasenspektrum und quantifiziert, inwieweit eine Kopplung der Phasenwinkel verschiedener Frequenzen besteht [49]. Das Bispektrum ist folglich sowohl von der Amplitude (= Information des Powerspektrums) als auch von der Phasenkopplung (= Information des Phasenspektrums) abhängig. Die Bispektralanalyse wurde in den 60er Jahren erstmals zur EEG Analyse während des Schlafs angewendet [50]. Aufgrund des hohen Rechenaufwandes wurde die EEG-Untersuchung mittels Bispektralanalyse erst in den 1980er Jahren weiterverfolgt. Beim BIS-Algorithmus werden verschiedene spektrale sowie bispektrale Parameter kombiniert, um eine optimierte Korrelation

zwischen den hypnotischen Endpunkten zu erreichen. Die Auswahl der Subparameter erfolgte aus einer Datenbank von ca. 1500 Anästhesien mit ca. 5000h EEG-Aufzeichnungen. Neben der EEG-Aufzeichnung erfolgte eine Bestimmung von hypnotischen Endpunkten bzw. des Grades der Sedierung. Als Anästhetika wurden Propofol, Midazolam, Isofluran sowie Thiopental verwendet. Es wurden zum Teil noch Opiate und/oder Lachgas hinzugefügt. Der genaue Algorithmus wurde bisher von der Firma nicht publiziert und als Firmengeheimnis angesehen [51].

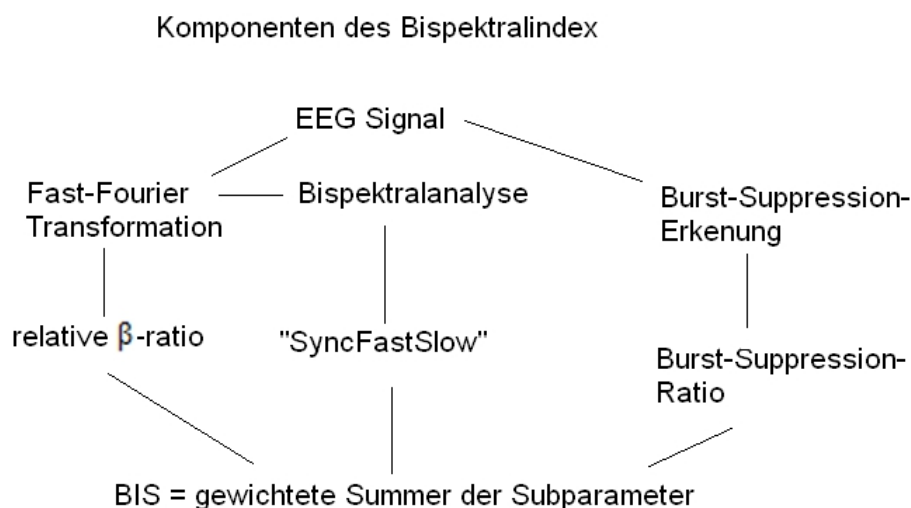
Angaben zum Algorithmus in der Literatur sind zum Teil widersprüchlich. Während Rampil [52] eine nicht lineare Kombination der Subparameter angibt, ergibt sich nach Glass [53] der Index aus :

$$\text{Index} = a_1 \cdot \text{Subparameter 1} + a_2 \cdot \text{Subparameter 2} + a_3 \cdot \text{Subparameter 3} + c$$

wobei  $a_1$ ,  $a_2$  und  $a_3$  die Koeffizienten des ersten, zweiten und dritten Subparameters sind und  $c$  eine Konstante darstellt. Subparameter 3 ist die „Burst Suppression Ratio“, Subparameter 1 und 2 sind bispektrale und spektrale Parameter, deren genaue Beschreibung widersprüchlich angegeben wird.

Der Algorithmus nach Rampil [52] in der Übersicht:

*Grafik 2: Der Algorithmus nach Rampil*



### **2.2.2. Ablauf des BIS Algorithmus**

Nach einer Hochpass- und Tiefpassfilterung des digitalisierten EEG-Signals und der Einteilung in Epochen von 2 s Dauer folgt eine Serie von Artefakt-Algorithmen: EKG-, Schrittmacher- und Augenbewegungsartefakte werden aufgrund ihrer spezifischen Form durch Kreuzkorrelation mit vorgegebenen Musterformen erkannt und entfernt. Zusätzlich gibt es noch einen allgemeinen Artefakterkennungsalgorithmus, der die Varianz des EEG-Signals für jede Epoche neu berechnet. Weicht die Varianz (Quadrat der Standardabweichung der Datenpunkte) der aktuellen Epoche deutlich von der der vorhergehenden Epochen ab, so wird sie von der Analyse ausgeschlossen.

Die Varianz der ausgeschlossenen Epochen geht allerdings in die Berechnung der mittleren Varianz ein. Wenn die Varianzen der folgenden Epochen dann ebenso von der mittleren Varianz der vorhergehenden Epochen abweichen, erfolgt eine langsame Anpassung der mittleren Varianz an den neuen Wert.

Artefakt-korrigierte bzw. artefaktfreie Epochen werden primär auf Burst-Suppression-Muster untersucht. Liegen solche Muster vor, wird daraus ggf. die „Burst Suppression Ratio“ berechnet. Um artifizielle Fehler in der Fast-Fourier-Transformation durch Amplitudenunterschiede zwischen Anfang und Ende der Epoche zu vermeiden, wird das sogenannte Blackman-Fenster als mathematisches Verfahren angewandt. Es folgt die Fast-Fourier-Transformation sowie die Berechnung des bispektralen und spektralen Subparameters. Die Subparameter werden in einer bisher nicht veröffentlichten Form gewichtet und daraus der BIS-Wert berechnet [51].

### **2.2.3. BIS-Wert und Narkosetiefe**

Der BIS-Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 100 und 0, die nach Analyse des Roh-EEG aus mehreren Subparametern berechnet wird.

Aufgrund von Exzitation im Bereich von niedrigen Anästhetikakonzentrationen und Burst-Suppression-Mustern im Bereich hoher Anästhetikakonzentrationen sind die spektralen Monoparameter wie die spektrale Eckfrequenz 95 sowie die Medianfrequenz zur Messung der Narkosetiefe unzureichend, da es trotz Zunahme der Narkosetiefe zu paradoxen Anstiegen kommen kann. Beim BIS wurde dieses

Problem durch die Integration von multiplen Parametern gelöst. Es wird z.B. neben einem Subparameter aus der Bispektralanalyse eine relative „ $\beta$ -ratio“ im Bereich niedriger Anästhetikakonzentrationen und eine „Burst Suppression Ratio“ im Bereich hoher Anästhetikakonzentrationen verwendet [51].

In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass zwischen dem bispektralem Index und den hypnotischen Endpunkten von volatilen Anästhetika eine gute Korrelation besteht. Dies ist auch für die Kombination von Propofol und Remifentanyl zutreffend [54-56]. Eine schlechte Vorhersagewahrscheinlichkeit ergab sich für die analgetischen Endpunkte. In einer Studie von Katoh et al. konnte der Bispektrale Index eine Bewegungsreaktion beim Hautschnitt unter Sevoflurannarkose nicht vorhersagen. In der klinischen Anwendung dient BIS-Monitoring der Vermeidung intraoperativer Wachheit, der Einsparung von Narkosemitteln sowie der Verkürzung der Aufwachzeiten.

Wie bei allen medizinischen Verfahren sind auch dem BIS-Monitoring Grenzen gesetzt. Störquellen sind:

- hohe EMG-Werte
- Schrittmacher
- Hypothermie

Diese Störquellen können zu verfälschten BIS-Werten führen. Auch die hypnotischen Effekte von Ketamin und Lachgas werden durch den Bispektralen Index nicht sicher wiedergegeben [57].

Aufgrund dessen sind die BIS-Werte immer zusammen mit dem klinischen Bild und klinischen Kriterien zu interpretieren.

*Tabelle 2: BIS-Skala*

Wachheit/Erinnerung intakt	100-85
Sedierung	85-65
Allgemeinanästhesie	60-40
Zunehmend Burst-Suppression-EEG	30-0

## **2.3. Neurologisches Outcome und Überleben**

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte eine neurologische Untersuchung, die Dokumentation der Hirnstammreflexe bei Aufnahme sowie zwischen den Tagen 3 und 7 nach Aufnahme. Ein Mini-Mental-State-Test zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde zwischen Tag 3 und Tag 7 des stationären Aufenthalts durchgeführt. Ein weiterer Mini-Mental-State wurde nach einem Monat im ambulanten Umfeld durchgeführt. Die Cerebral Performance Category Skala (CPC) wurde ebenfalls zwischen Tag 3 und 7 sowie nach einem Monat bestimmt. Die Nachuntersuchungen wurden von Personen durchgeführt, die nicht an der BIS-Studie beteiligt waren, um eine größtmögliche Objektivität zu gewährleisten. Auf die einzelnen Verfahren soll nun im Verlauf weiter eingegangen werden.

### **2.3.1. Cerebral Performance Category Score**

Die Cerebral Performance Category ist Teil der Glasgow-Pittsburgh Outcome Category und dient als Bewertungsschema für die cerebrale Leistungsfähigkeit. Dieser einfach zu erhebende Score wird in den Utstein Guidelines for „Uniform Reporting of Data from Out of hospital Cardiac Arrest“ zur Bewertung des neurologischen Outcome empfohlen [22].

Als günstiges neurologisches Outcome definierten wir die CPC Kategorien 1 und 2, da in diesen beiden Kategorien ein selbstständiges Leben des Patienten weitgehend möglich ist. Als schlechtes Outcome definierten wir die Kategorien 3-5, da Patienten in diesen Kategorien ohne Unterstützung keine alltäglichen Aufgaben mehr durchführen können und entweder ambulante oder stationäre Versorgung benötigen. Zur abschließenden Beurteilung des Outcome verwendeten wir den besten jemals erreichten CPC Wert.

Die einzelnen Score Werte sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

*Tabelle 3: CPC Skala*

CPC 1	Guter neurologischer Outcome: bei vollen Bewusstsein, ansprechbar, in der Lage zu arbeiten, möglicherweise mit leichten neurologischen/psychischen Defiziten
CPC 2	Moderate geistige Behinderung: bei Bewusstsein, ausreichende Gehirnfunktion für selbstständige alltägliche Tätigkeiten, in der Lage im geschützten Umfeld zu arbeiten
CPC 3	Schwere geistige Behinderung: bei Bewusstsein, braucht Unterstützung bei alltäglichen Aufgaben aufgrund der eingeschränkten Gehirnfunktion, beinhaltet ambulante Versorgung bis zur schweren Demenz oder Lähmung
CPC 4	Koma oder Wachkoma: jeder Grad von Koma ohne das Vorhandensein aller Hirntodkriterien, Wachkoma ohne Interaktion mit der Umwelt; kann spontan die Augen öffnen und hat einen Tag/Nachtrhythmus, keine Reaktion des Gehirns
CPC 5	Hirntod: Apnoe, Areflexie, Nulllinien-EEG etc

### **2.3.2. Mini-Mental-State**

Der 1975 von Folstein und Kollegen entwickelte Mini-Mental-State-Test wird als Screeningtest zur Feststellung kognitiver Defizite verwendet. Er wird mittlerweile hauptsächlich zur Diagnose und Behandlung von Alzheimer und Demenzerkrankungen verwendet. Er ist jedoch auch zur Erfassung kognitiver Defizite nach zerebraler Schädigung geeignet [58].

Im Mini Mental wird die kognitive Funktion anhand von 9 Aufgabenkomplexen überprüft. Geprüft werden zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit sowie Sprache- und Sprachverständnis. Des Weiteren werden Lesen, Schreiben, Rechnen und Zeichnen überprüft. Ein Test

dauert zwischen 3 und 10 Minuten. Die Ergebnisse können durch reduzierte Seh- und Hörleistung, reizlose Krankenhausumgebung, Sedativa, Schmerzen, Schamgefühl sowie äußere Störungen verfälscht werden. Diese Aspekte wurden bei der Durchführung beachtet und weitgehend ausgeschlossen.

Der Test umfasst 30 Aufgaben, wobei jede mit einem Punkt bewertet wird. Als Höchstpunktzahl können 30 Punkte erreicht werden, was einer uneingeschränkten kognitiven Funktion entspricht. Es wird angenommen, dass 24 oder weniger Punkte mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine kognitive Einschränkung hinweisen. Bei Werten unter 17 Punkten ist von einer schweren kognitiven Einschränkung auszugehen. Leider kann der Test nur grobe Hinweise auf das Vorliegen und die Genese einer kognitiven Störung liefern. Der Mini-Mental-State-Test wurde deshalb in unsere Studie ergänzend zur Cerebral Performance Category durchgeführt, um die kognitiven Defizite der Patienten genauer erfassen zu können. Er wurde im ambulanten Umfeld wiederholt, um die oben genannten Störeinflüsse weiter zu reduzieren.

### **2.3.3. Hirnstammreflexe**

Als Hirnstammreflexe werden Fremdreflexe bezeichnet, deren Schaltstellen im Hirnstammbereich liegen. Sie haben klinisch vor allem bei der Beurteilung komatöser Zustände eine große Bedeutung. Durch den Hirnstamm ziehen auf engstem Raum zahlreiche afferente und efferente Bahnen.

Im Hirnstamm liegen auch die Kerne der Hirnnerven III-XII in absteigender Folge. Zusätzlich gibt es eine Reihe von Regulationszentren, unter denen die in der *Formatio reticularis* liegenden vegetativen Zentren, die vor allem Herz, Kreislauf und Atmung regulieren.

Je nach Höhe der Dezerebrationsebene bzw. je nach Schädigungsintensität resultieren in der Akutphase unterschiedliche Erscheinungsbilder, die fließend ineinander übergehen können.

Bei akuten Mittelhirnsyndromen kommt es z.B. neben Bewusstseinstörung zu pupillo-okulomotorischen Syndromen und vegetativen Symptomen wie Tachykardien. Werden tiefere Hirnstammregionen geschädigt, kommt es zu einer maximalen Weitstellung der Pupillen, Areflexie sowie einer Depression der vegetativen

Funktionen wie Atmung und Herzfrequenz. Die Prognose des sogenannten Bulbärhirnsyndroms ist infaust.

Zwischen den Tagen 3 und 7 wurden die Patienten entsprechend des Studienprotokolls neurologisch untersucht. Unter anderem wurden neben den Muskeleigenreflexen und den Pyramidenbahnzeichen der Pupillenstatus und der Husten/Würgereflex untersucht.

Der Würgereflex wird durch den N. glossopharyngeus und den N. vagus ausgelöst, die die tieferen Hirnstammregionen repräsentieren. Der N. glossopharyngeus innerviert den sensiblen Schenkel des Würgereflexes, der N. vagus den motorischen Schenkel. Der Reflex wird durch die Berührung der Rachenhinterwand mit einem Spatel o.ä. ausgelöst. Bei intubierten Patienten wurde dieser Reflex anhand der Reaktion bei Absaugmanövern oder Tubusmanipulationen überprüft.

Die Pupillomotorik wird durch die kranial gelegenen Hirnnervenkerne gesteuert. Die normalerweise gleich- oder mittelweiten runden Pupillen können ein- oder beidseitig verengt oder erweitert werden und entrundet sein. Ungleich weite Pupillen deuten auf eine einseitige Schädigungsursache hin. Die Reaktion auf Lichteinfall (Pupillenreflex) und Naheinstellung (Konvergenzreaktion) ist entweder isoliert oder kombiniert beeinträchtigt. Das Fehlen dieser Reaktion ist als pathologisch zu werten. Im Rahmen der Untersuchung wurden diese Parameter überprüft und dokumentiert.

#### **2.3.4. Überleben**

Das vitale Outcome wurde als das 30 tägige Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation definiert. Als schlechtes vitales Outcome wurde das Versterben innerhalb des Beobachtungszeitraums gewertet. Dabei wurde zwischen Reanimationsabbruch und dem Versterben während des Intensivaufenthalts unterschieden. Die BIS- und SR-Werte der ersten 4 Stunden nach Beginn der kardiopulmonalen Reanimation wurden in diesen Zusammenhang ausgewertet. Zur genaueren Differenzierung wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt.

*Tabelle 4:* Gruppeneinteilung

Gruppe 0:	überlebt, guter neurologischer Outcome (CPC1-2)
Gruppe I:	überlebt, schlechter neurologischer Outcome (CPC3-5)



Gruppe II:	verstorben, guter neurologischer Outcome (CPC1-2)
Gruppe III:	verstorben, schlechter neurologischer (CPC3-5)
Gruppe IV:	Nie ROSC

## **2.4. Statistische Analyse**

Die BIS-Rohdaten wurden mittels eines speziellen Programms (WinHist 2.0.1) über die PC-Schnittstelle des Monitors auf den PC übertragen. Dort erfolgte die Auswertung mit Microsoft Excel. Durch einen Filter wurden die Abschnitte mit einer Signalqualität unter 50 % aus den Datensätzen entfernt. Es erfolgte eine Mittlung der BIS- und SR-Werte. Die BIS- und SR-Werte wurden für die ersten 6 Stunden auf ein halbstündliches Intervall gemittelt, nach 6 h erfolgte die Mittelung stündlich.

Die Auswertung dieser Datensätze erfolgte mit dem Softwarepaket Statistical Analysis System (SAS), Version 9.1.3., Firma SAS, North Carolina, USA. Die grafische Aufarbeitung der Ergebnisse wurde mit dem Softwareprogramm MicroCal Origin 5.0, Firma MicroCal, Northhampton, USA durchgeführt.

Die normalverteilten Merkmale wurden als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben. Median, 25. und 75. Quartil sowie die Spannweite wurden für die Angabe von nicht-normalverteilten stetigen Merkmalen verwendet. Kategorische Merkmale wurden prozentual angegeben.

Die Zielgröße vitales Outcome wurde in die binäre Variable Überleben ja vs. nein aufgeteilt. Die klinischen Einflussgrößen auf das Überleben wie z.B. initialer Rhythmus und Reanimationsdauer wurden primär deskriptiv ausgewertet und anschließend zur weiteren Auswertung ebenfalls in binäre Variablen eingeteilt. Die Sensitivität und Spezifität der Einflussgrößen auf das vitale Outcome wurde mittels 4-Feldertafel ermittelt.

Die biometrische Beratung und Berechnung erfolgte durch das Institut für Biometrie der Universität Ulm.

Um den Zusammenhang der Einflussgrößen auf die Zielgröße vitales Outcome zu untersuchen, wurden univariate Analysen mittels Chi-Quadrat-Test oder Fishers exaktem Test durchgeführt.

Die beiden stetigen Einflussgrößen durchschnittlicher BIS und SR der ersten 4

Stunden nach CPR-Beginn wurden zur weiteren Auswertung gemäß der Grenzwerte der ROC-Analysen ebenfalls in binäre Variablen eingeteilt. Dabei wurde zwischen BIS/SR-Werten größer bzw. kleiner 40 unterscheiden.

Mit diesen Grenzwerten für die durchschnittlichen BIS- und SR-Werte in den ersten 4 Stunden nach CPR-Beginn wurden Kaplan Meier Überlebenskurven erstellt. Zusätzlich wurden mittels des Statistikprogramms SPSS Kaplan-Meier-Überlebenskurven für weitere Subgruppen erstellt.

Um zu prüfen, ob statistische Unterschiede der beiden BIS- und SR Grenzwerte bezüglich des Überlebens bestehen, wurden Log-Rank-Tests durchgeführt.

Die Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen wurde mittels logistischer Regressionsmodelle wurden für die durchschnittlichen BIS- und SR-Werte der ersten 4 Stunden nach CPR-Beginn zur Vorhersage des Versterbens berechnet.

### **2.4.1 Signifikanzniveau**

Das Signifikanzniveau für alle durchgeführten Test wurde auf einen p-Wert  $< 0,05$  festgelegt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Das Patientenkollektiv**

Die Studie wurde von August 2005 bis April 2008 an den Studienzentren Regensburg und Ulm durchgeführt. 89 Patienten, bei denen im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation eine BIS-Messung durchgeführt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. 10 Patienten wurden aus der Studie wieder ausgeschlossen und als Drop-outs gewertet. Bei drei Patienten wurde das BIS-Monitoring nach dem vom Studienprotokoll vorgegebenen Zeitintervall von 90 Minuten angelegt. Ein Patient, der zum Zeitpunkt der kardiopulmonalen Reanimation unter 18 war wurde ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Bei vier Patienten gingen die Daten aufgrund von technischen Defekten bzw. Anwendungsfehlern des Personals verloren. Ein Patient wurde wegen Hypothermie (Körperkerntemperatur  $< 30^{\circ}\text{C}$ ), ein weiterer aufgrund stark erhöhter EMG-Werte bei persistierenden Krampfanfällen ausgeschlossen.

Insgesamt konnten von den 79 Patienten 59 primär erfolgreich reanimiert werden. Dies entspricht 74,7 % des Gesamtkollektivs. Von diesen 59 Patienten überlebten 26 Patienten (32,9 %) den Beobachtungszeitraum von einem Monat. Von diesen 26 Patienten konnten 19 Patienten (24,0 %) nach einem Monat mit gutem neurologisches Outcome (CPC 1/2) die Klinik verlassen. Die verbleibenden 7 Patienten (8,9 %) erreichten ein schlechten neurologischen Outcome (CPC 3-5). Outcome und Patientencharakteristik der 79 Studienpatienten sind in Tabelle 5 detailliert aufgeschlüsselt.

*Tabelle 5: Patientencharakteristik*

n: Patientenzahl; ROSC: Return of Spontaneous Circulation; VF/VT: Kammerflimmern/ventrikuläre Tachykardie

Patientenzahl	n (%)	79	(100 %)
Studienzentrum	Regensburg n (%)	35	(44,3 %)
	Ulm n (%)	44	(55,7 %)
Reanimationsort	innerklinisch: n (%)	18	(22,8 %)
	Notarztsystem: n (%)	61	(77,2 %)
Alter (in Jahren)	Median, 25. und 75. Quartile Spannweite	69	57,5; 78,0 21,0; 91,0
Geschlecht	männlich: n (%)	58	(73,4 %)
	weiblich: n (%)	21	(26,6 %)
Vermutete Ursache	kardial: n (%)	52	(65,8%)
	nicht-kardial: n (%)	27	(34,2 %)
Initialer Rhythmus	VF/VT: n (%)	27	(34,2 %)
	pulslose elektrische Aktivität: n (%)	16	(20,2 %)
	Asystolie: n (%)	36	(45,6 %)
Vitales Outcome	ROSC: n (%)	59	(74 %)
	einen Monat überlebt: n (%)	26	(32,9 %)

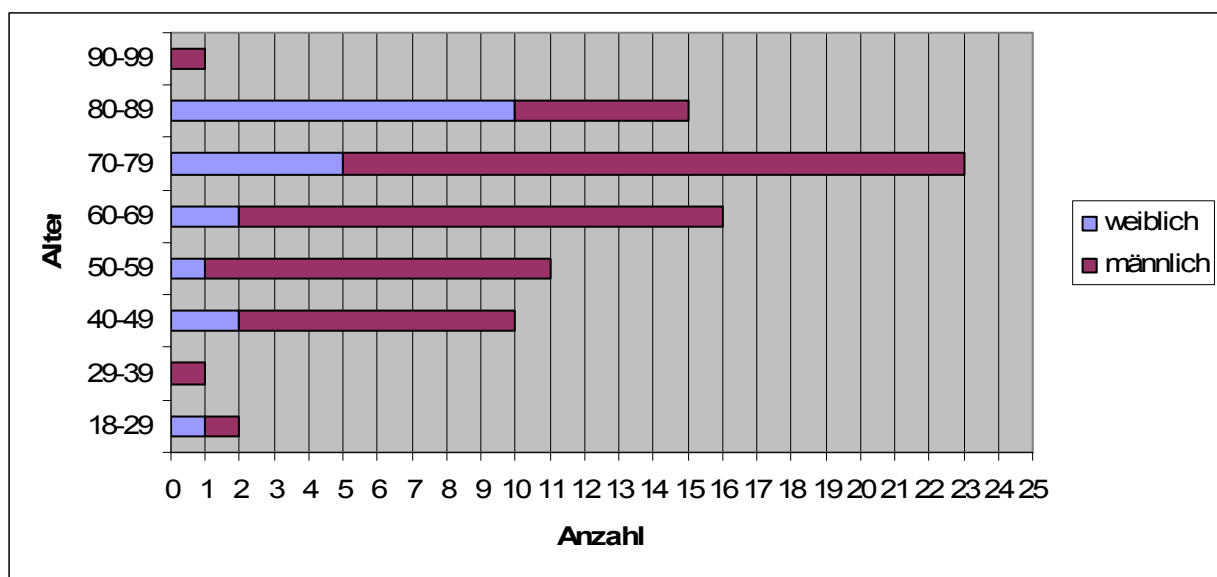
Auf die einzelnen Charakteristika soll nun weiter eingegangen werden.

Es zeigt sich, dass annähernd 2/3 der Patienten außerklinisch durch den Notarzt reanimiert wurden. Das weitere Drittel wurde innerklinisch reanimiert. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im vitalen Outcome zwischen inner/außerklinisch reanimierten Patienten.

### 3.1.1. Alters/Geschlechtsverteilung

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, wurden in die Studie 58 männliche und 21 weibliche Patienten zwischen 21 und 91 Jahren eingeschlossen. Eine Häufung zeigte sich zwischen dem 70 und 79 Lebensjahr mit 29,1 % der Gesamtpopulation. In der Altersgruppe zwischen 80 und 89 waren vor allem weibliche Patienten betroffen.

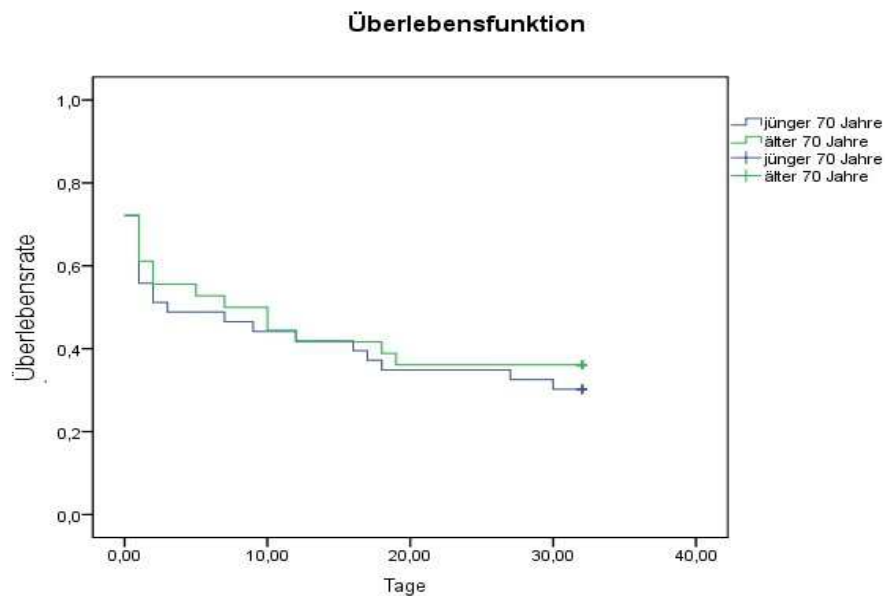
Abbildung 1: Alters/Geschlechtsverteilung



Des Weiteren wurde das Patientenalter/-geschlecht auf die Signifikanz hinsichtlich des Überlebens geprüft.

Männliche Patienten waren mit 73,4 % des Patientenkollektivs deutlich häufiger betroffen als weibliche. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des vitalen Outcome.

Abbildung 2 : Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Altersgruppen (n=79)

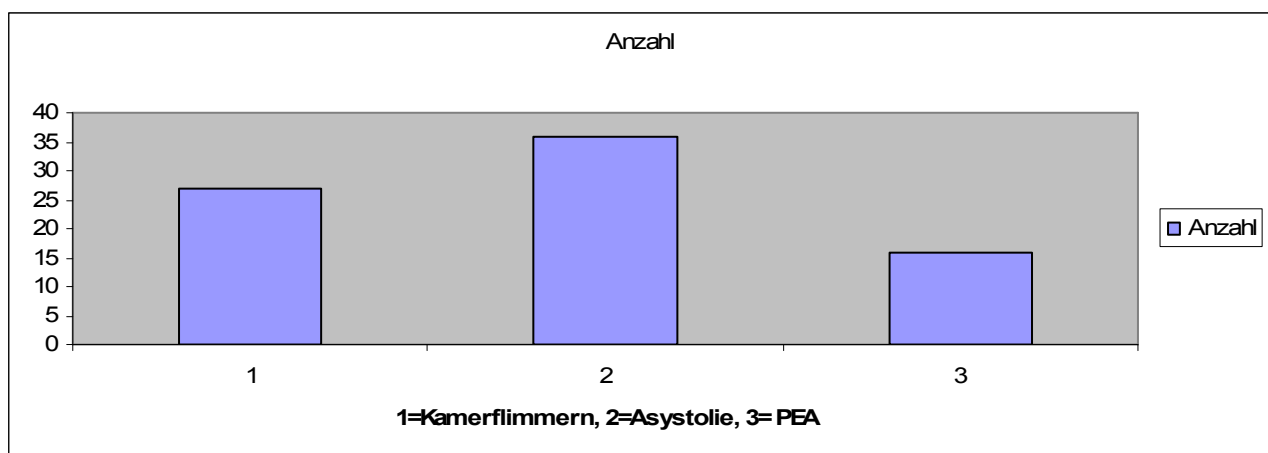


In der obigen Kaplan-Meier-Überlebenskurve sind das kumulative Überleben auf der Ordinate und die überlebten Tage auf der Abszisse aufgetragen. Es zeigt sich kein Unterschied der beiden Altersgruppen hinsichtlich des Überlebens

### 3.1.2. Initialer Rhythmus

Der initiale Rhythmus war bei 27 Patienten (34,2 %) Kammerflimmern/ventrikuläre Tachykardie (VF/VT), bei 16 Patienten (20,2 %) eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) und bei 36 Patienten (45,6 %) eine Asystolie.

Abbildung 3: Verteilung der initialen Rhythmen



### **3.1.3. Reanimationsdauer**

Die Reanimationsdauer lag im Median bei 19,0 (7,0; 31,5) min. Eine auffallend lange Reanimationsdauer von 119 min ist auf eine protrahierte Reanimation unter Rescue-Lysetherapie bei Verdacht auf fulminante Lungenembolie zurückzuführen. Die studienrelevanten Daten wurden aufgrund der nicht-normalverteilten Daten als Median, 25. und 75.Quartile sowie in ihrer Spannweite angegeben. 45 Patienten wurden länger als 15 Minuten reanimiert, 34 Patienten wurden kürzer als 15 Minuten reanimiert.

Tabelle 6: Reanimationsdauer

Reanimationsdauer (n = 79) in Minuten	
Median	19,0
25.Quartile	7,0
75.Quartile	31,5
Spannweite	1,0; 107,0

### **3.1.4. Zeitpunkt der BIS-Anlage**

Das Anlegen des BIS-Monitors erfolgte im Median nach 37,0 (20,5; 62,0) min nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen. Bei 25 Patienten konnte die Messung bereits unter laufender Reanimation begonnen werden, bei 54 erst nach Wiederherstellung des Spontankreislaufs.

Tabelle 7: Zeitpunkt der BIS-Anlage

BIS-Anlage nach CPR Beginn (n = 54) in Minuten	
Median	37,0
25.Quartile	20,5
75.Quartile	62,0
Spannweite	0,0; 119,0
BIS-Anlage unter CPR (n = 25) in Minuten	
Median	0,0
25.Quartile	0,0
75.Quartile	9,5
Spannweite	0,0; 7,0

### **3.1.5. Intensivaufenthalt**

57 Patienten wurden auf die Intensivstation aufgenommen. Die durchschnittliche Verweildauer betrug im Median 6 Tage. Der längste Intensivaufenthalt betrug 33 Tage. 22 Patienten wurden nicht auf die Intensivstation aufgenommen. Diese Patienten erlangten entweder keinen Spontankreislauf oder verstarben kurz nach der Aufnahme in der Notaufnahme. 25 Patienten blieben länger als 7 Tage auf der Intensivstation. 31 Patienten verstarben im Verlauf auf der Intensivstation.

### **3.2. Einflussgrößen für das vitale Outcome**

Zwischen folgenden Einflussgrößen konnten mittels univariater Analyse signifikante Zusammenhänge ( $p < 0,05$ ) mit dem vitalen Outcome nach einem Monat nachgewiesen werden.

Folgende Einflussgrößen wurden hierbei erfasst:

- Initialer Rhythmus
- CPR-Dauer

- Säure-Basen-Status nach ROSC
- Etablierung einer milden Hypothermie nach ROSC
- Katecholaminpflichtigkeit nach ROSC
- Hoher Bedarf an Sedativa nach ROSC

Für 79 Patienten wurden Einflussgrößen für das vitale Outcome untersucht. Dies erfolgte mittels univariater Analysen. Für die einzelnen Einflussgrößen wurden Grenzwerte gesetzt, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

Tabelle 8: Grenzwerte Katecholaminbedarf/Sedierung

Katecholaminbedarf	
Noradrenalin	$\geq 0,05 \mu\text{g/kg/min}$
Adrenalin	$\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$
Dopamin	$\geq 1 \mu\text{g/kg/min}$
Dobutamin	$\geq 2 \mu\text{g/kg/min}$
Sedierung	
Midazolam	$\geq 50 \mu\text{g/h}$
Propofol	$\geq 1 \text{ mg/kg/h}$

Die Analyse der Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat Test. Die Ergebnisse der Analyse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 9 : Univariate Analyse der Einflussgrößen für das vitale Outcome

(\*signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse ( $p < 0,05$ ))

Einflussgröße	Beschreibung	vitales Outcome p-Wert
Alter	$\leq 70$ Jahre vs. $> 70$ Jahre	0,58
Geschlecht	weiblich vs. männlich	0,96
Initiale Ursache	kardial vs. nicht kardial	0,34
Initialer Rhythmus	VF/VT vs. Asystolie vs. PEA	$< 0,0001^*$
Reanimationsdauer	$\leq 15$ min vs. $> 15$ min	0,0003*
Azidose (pH-Wert)	$\text{pH} > 7,2$ vs. $\text{pH} \leq 7,2$	0,0003*
Milde Hypothermie	$32-34^\circ\text{C}$ vs. $> 34^\circ\text{C}$	0,0009*
Sedierung innerhalb der ersten 4 h	nein/wenig vs. ja	0,0014*
Katecholaminbedarf innerhalb der ersten 4 h	nein/wenig vs. ja	0,0001*
CPR Ort	innerklinisch vs. außerklinisch	0,97



Die Einflussgrößen wurden weiter aufgeschlüsselt und sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 10:

(\*signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse( $p < 0,05$ ))

	Fallzahl	CPR Abbruch	ROSC	lebt >31 d
Alle Patienten : n (%)	79	20 (25,3 %)	59 (74,7 %)	26 (32,9 %)
Alter				
≤ 70 Jahre: n (%)	43	10 (23,3 %)	33 (76,7 %)	13 (30,2 %)
> 70 Jahre: n (%)	36	10 (27,8 %)	26 (72,2 %)	13 (36,1 %)
Median	69,0	71,0	69,0	70,5
25. Quartil	57,5	60,0	57,0	48,3
75. Quartil	78,0	80,0	78,0	77,8
Minimum	21,0	40,0	21,0	26,0
Maximum	91,0	91,0	89,0	89,0
Geschlecht				
Männlich: n (%):	58	12 (20,7 %)	46 (79,3 %)	19 (32,7 %)
Weiblich: n (%):	21	8 (38,1 %)	13 (61,9 %)	7 (33,3 %)
Initiale Ursache				
Kardial: n (%)	52	12 (23,1 %)	40 (76,9 %)	19 (36,5 %)
Nicht-kardial: n (%)	27	8 (29,6 %)	19 (70,4 %)	7 (25,9 %)
Initialer Rhythmus				
VF/VT: n (%)	27	2 (7,4 %)	25 (92,6 %)	18 (66,7 %) *
Asystolie: n (%)	36	11 (30,6 %)	25 (69,4 %)	8 (22,2 %)
PEA: n (%)	16	7 (43,8 %)	9 (56,2 %)	0 (0,0 %)
CPR Dauer				
≤ 15 min	34	0 (0,0 %)	34 (100 %)	18 (53,0 %)*
> 15 min	45	20 (44,4 %)	25 (55,6 %)	8 (17,8 %)
Median	19,0	50,5	15,0	8,0
25.Quartil	7,0	31,8	5,0	4,3
75.Quartil	31,5	65,3	20,0	19,5
Minimum	1,0	19,0	1,0	1,0
Maximum	107,0	107,0	70,0	40,0
CPR Ort				
Innerklinisch: n (%)	18	1 (5,6 %)	17 (94,4 %)	6 (33,3 %)
Außerklinisch: n (%)	61	19 (31,1 %)	42 (68,9 %)	20 (32,8 %)

### 3.2.1. Initialer Rhythmus

Patienten mit VF/VT als initialem Rhythmus überlebten den Beobachtungszeitraum von einem Monat mit 66,7 % signifikant ( $p < 0,0001$ ) häufiger als Patienten mit Asystolie (22,2 %). Bei den 16 Patienten mit einer PEA gab es keine langfristig Überlebenden, obwohl bei 9 Patienten (56,2 %) primär ein Spontankreislauf

wiederhergestellt werden konnte. Die Analyse der Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

### **3.2.2. Dauer der Reanimation**

Ein Reanimationsdauer  $\leq 15$  min wirkte sich signifikant günstiger ( $p = 0,0003$ ) auf das Überleben aus als eine Reanimationsdauer  $> 15$  min. Bei Patienten mit einer Reanimationsdauer  $\leq 15$  min betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 53,0 % im Vergleich zu 17,8 % bei einer Reanimationsdauer  $> 15$  min. Die Analyse der Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

### **3.2.3. Intensivmedizinische Parameter**

Verschiedene intensivmedizinische Parameter scheinen Einfluss auf das Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation zu haben. Eine Azidose wirkt sich negativ auf das Überleben aus. Patienten die innerhalb der ersten 4 h nach ROSC einen pH  $> 7,2$  zeigten, überlebten den Beobachtungszeitraum in 55,2 % der Fälle. Hingegen Patienten mit einem pH-Wert  $< 7,2$  überlebten nur in 33,3 % der Fälle ( $p = 0,0003$ ). Eine milde Hypothermie ( $32-34^{\circ}\text{C}$ ) für 12-24 h nach ROSC wurde bei 28 Patienten (47,5%) angewendet. Diese Patienten zeigten ein signifikant höheres Überleben ( $p = 0,0009$ ) als Patienten ohne diese Behandlung. Die Überlebenschancen wurden von 38,7 % auf 50 % verbessert. Insbesondere Patienten mit VF/VT als initialem Rhythmus scheinen von dieser Behandlung zu profitieren.

Im Vergleich zur Normothermiegruppe verbesserte sich das Überleben von 62,5 % auf 76,4 %. Patienten mit ROSC nach Asystolie schienen weniger von dieser Behandlung zu profitieren. Nach Hypothermiebehandlung überlebten gerade 12,5 % der Patienten im Vergleich zu 41,2 % in der Normothermiegruppe.

Des Weiteren wurde der Verbrauch von Sedativa und Katecholaminen analysiert. Patienten, die in den ersten 4 h einen hohen Katecholamin-/Sedativaverbrauch hatten zeigten signifikant schlechtere Überlebenschancen ( $p = 0,0001$  bzw.  $p = 0,0014$ ). Unklar ist ob der hohe Katecholamin-/Sedativaverbrauch sich nachteilig auf

die Prognose auswirkt oder ob Patienten mit schlechter Prognose aufgrund eines instabileren Kreislaufs mehr Katecholamine benötigen.

In der folgenden Tabelle 11 sind diese Parameter nochmals detailliert aufgeführt

Tabelle 11: Begleitumstände der Reanimation

(\*signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse( $p < 0,05$ ))

Einflussfaktor	Fallzahl	CPR-Abbruch	ROSC	lebt > 31Tage
Alle Patienten: n (%)	79	20 (25,3 %)	59 (74,7 %)	26 (32,9 %)
Milde Hypothermie				
32-34°C: n (%)			28 (100 %)	14 (50 %)*
>34°C: n (%)			31 (100 %)	12 (38,7 %)
Milde Hypothermie				
bei VF/VT: n (%)			17 (100 %)	13 (76,4 %)
bei Asystolie: n (%)			8 (100 %)	1 (12,5 %)
bei PEA: n (%)			3 (100 %)	0 (0 %)
Normothermie:				
bei VF/VT: n (%)			8 (100 %)	5 (62,5 %)
bei Asystolie: n (%)			17 (100 %)	7 (41,2 %)
bei PEA: n (%)			6 (100 %)	0 (0,0 %)
Azidose nach ROSC				
pH-Wert > 7,2: n (%)			29 (100 %)	16 (55,2 %)*
pH-Wert < 7,2: n (%)			30 (100 %)	10 (33,3 %)
Katecholaminbedarf				
nein/wenig: n (%)			17 (100 %)	11 (64,7 %)*
ja: n (%)			42 (100 %)	15 (35,7 %)
Sedierung				
nein/wenig: n (%)			15 (100 %)	7 (46,7 %)*
ja: n (%)			44 (100 %)	19 (43,1 %)

### **3.2.4. Pupillen- und Trachealreflex als Prognoseparameter**

Der Pupillenstatus sowie der Trachealreflex wurden bei 79 bzw. 75 Patienten erhoben. Beide wurden initial und zum frühestmöglichen Zeitpunkt zwischen den Tagen 3-7 untersucht. Die Hirnstammreflexe wurden wenn möglich direkt bei Aufnahme untersucht. Verzögerungen durch Transporte bzw. Verlegungen wurden bei der Auswertung berücksichtigt. 36 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verstorben und konnten daher nicht mehr berücksichtigt werden.

Patienten mit einem initial normalen Pupillenstatus erreichten in 97,1 % der Fälle einen Spontankreislauf und zeigten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von 65,7 % ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit initial pathologischem Pupillenstatus konnte der ROSC nur in 56,8 % der Fälle wiederhergestellt werden.

Diese Patienten hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 6,8 %. Von den Patienten mit initial vorhandenem Trachealreflex erreichten 95,7 % wieder einen Spontankreislauf und 53,2 % dieser Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum ( $p < 0,0001$ ). Nur 3,6 % der Patienten mit pathologischem Trachealreflex überlebten den Beobachtungszeitraum.

Auch in der Folgeuntersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens. Patienten mit normalem Pupillenreflex (d 3-7) überlebten mit einer Wahrscheinlichkeit von 83,3 %, während Patienten mit pathologischer Pupillenreaktion nur in 7,7 % der Fälle den Beobachtungszeitraum überlebten.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Untersuchung des Trachealreflexes innerhalb der ersten 3-7 Tage. Von den Patienten mit normalem Trachealreflex überlebten 75,8 % den Beobachtungszeitraum ( $p = 0,0003$ ). Patienten mit pathologischem Trachealreflex zeigten einen deutlich schlechteren Outcome.

Bei der Erstuntersuchung zeigte der Trachealreflex mit 96,2% eine höhere Spezifität für die Vorhersage des vitalen Outcome als der Pupillenreflex (88,5 %). In der Folgeuntersuchung waren der pathologische Pupillenreflex bzw. der Trachealreflex nahezu gleichwertig.

**Tabelle 12: Untersuchung des Pupillen und Trachealreflexes**

(\*signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse(p <0,05))

Outcome	Fall- zahl	CPR- Abbruch	ROSC	lebt >31 d	schlechter vitaler Outcome: Spezifität	schlechter vitaler Outcome Sensitivität
Alle Patienten: n(%)	79	20 (25, 3 %)	59 (74,7 %)	26 (32,9 %)		
Pupillenreflex initial normal: n (%)	35	1 (2,9 %)	34 (97,1 %)	23 (65,7 %)*		
pathologisch: n (%)	44	19 (43,2 %)	25 (56,8 %)	3 (6,8 %)	88,5 %	77,4 %
Trachealreflex initial normal: n (%)	47	2 (4,3 %)	45 (95,7 %)	25 (53,2 %)*		
pathologisch: n (%)	28	17 (60,7 %)	11 (39,3 %)	1 (3,6 %)	96,2 %	55,1 %
nicht erhoben: n (%)	4	1 (25 %)	1 (25,0 %)			
Pupillenreflex, d 3-7 normal: n (%)			30	25 (83,3 %)*		
pathologisch: n (%)			13	1 (7,7 %)	96,2 %	92,3 %
bereits verstorben			36			
Trachealreflex d 3-7 normal: n (%)			33	25 (75,8 %)*		
pathologisch: n (%)			10	1 (10 %)	96,2 %	90 %
bereits verstorben			36			

### **3.3. BIS und SR als prognostische Faktoren**

Es zeigte sich, dass ein durchschnittlicher BIS-Wert über 40 und eine Suppression Ratio unter 40 innerhalb der ersten 4 Stunden prognostisch günstig sind.

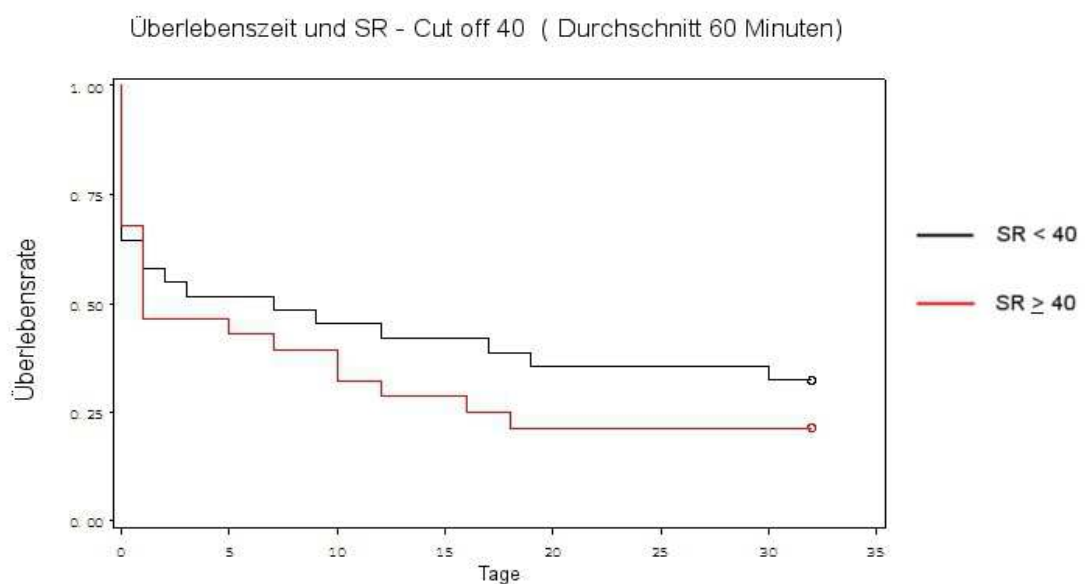
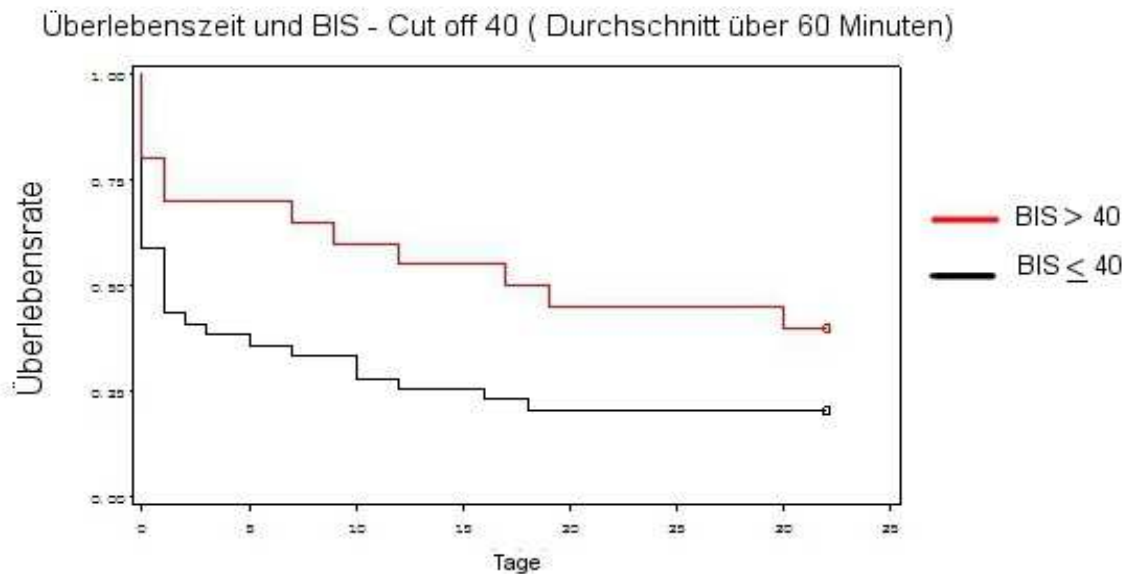
### **3.3.1. Anwendung der BIS- und SR Cut-off Werte für den vitalen Outcome**

Für die oben beschriebenen Grenzwerte wurden nun Kaplan Meier-Überlebenskurven erstellt. Die Grafik zeigt, dass Patienten mit BIS-Werten  $> 40$  einen deutlich besseren vitalen Outcome erreichen als Patienten mit BIS-Werten  $\leq 40$ . 41 Patienten erreichten in den ersten 4h nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen durchschnittliche BIS-Werte über 40. Von diesen Patienten überlebten 56,1 % ( $p = 0,0009$ ).

38 Patienten wiesen einen durchschnittliche BIS-Wert von  $\leq 40$  innerhalb der ersten 4h, nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen auf. Von diesen 38 Patienten verstarben 30 (78,9 %). Bei 50 Patienten war die Suppression Ratio  $< 40$ . Von diesen Patienten überlebten 32 (64,0 %) den Beobachtungszeitraum ( $p = 0,3066$ ). Eine SR  $< 40$  wirkte sich somit nicht signifikant günstiger auf das Überleben aus. Von den 29 Patienten mit SR-Werten  $\geq 40$  verstarben 21 Patienten (78,9 %).

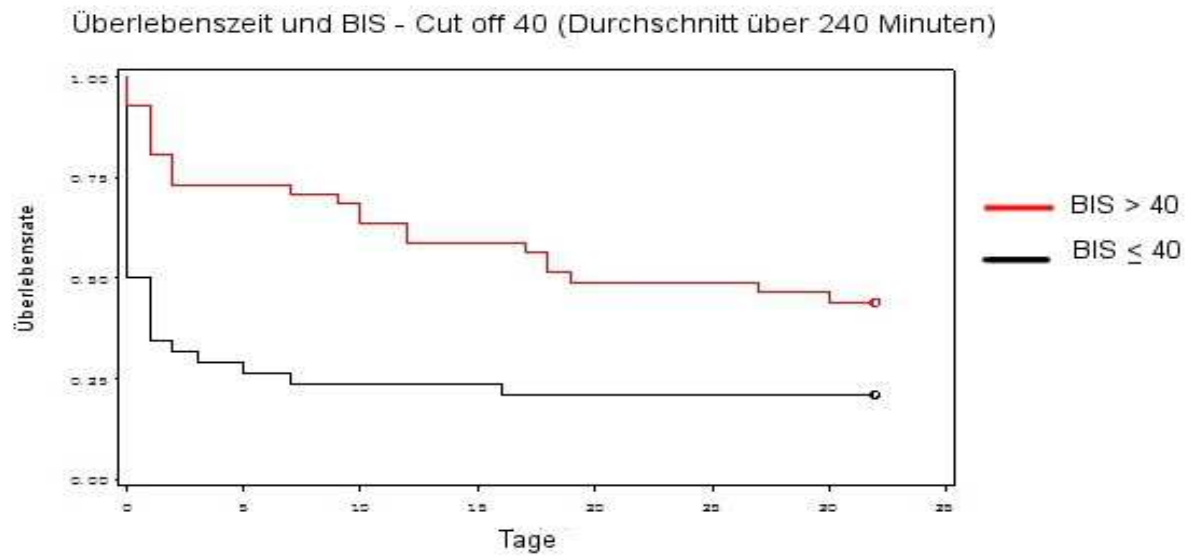
#### Abbildung 4

Kaplan-Meier-Kurven mit dem durchschnittlichen BIS (oben) und der SR (unten) für die ersten 60 Minuten nach Reanimationsbeginn. Als Cut-off zur Diskriminierung zwischen guten und schlechtem Outcome wurde ein durchschnittlicher BIS von  $\leq 40$  und eine SR von  $> 40$  festgelegt. (n=79)

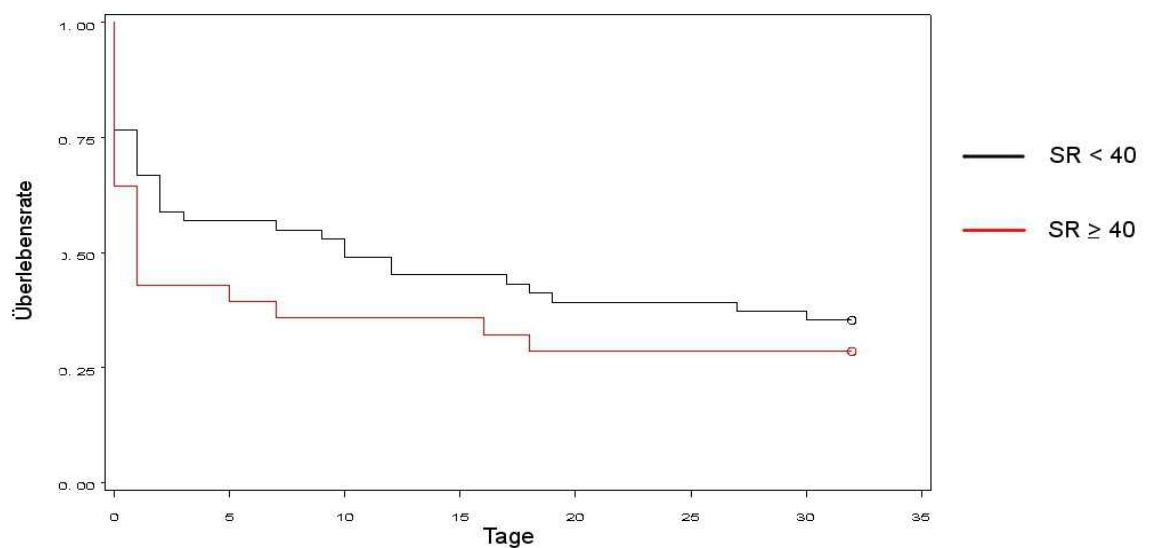


## Abbildung 5

Kaplan-Meier-Kurven mit dem durchschnittlichen BIS (oben) und der SR (unten) für die ersten 4h nach Reanimationsbeginn. (n=79)



Überlebenszeit und SR - Cut off 40 (Durchschnitt über 240 Minuten)





### 3.3.2. BIS- und SR-Schwellenkriterium für die klinische Anwendung

Zur Vervollständigung der BIS-Messung wurden weitere Schwellenkriterien angewendet. Es wurde bereits gezeigt, dass BIS-Werte  $\leq 40$  und ein SR  $\geq 40$  in den ersten 4 Stunden nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen mit einem schlechten vitalen Outcome einhergehen.

Es wurde daher verglichen, ob Patienten, die schnell einen stabilen BIS-Wert  $>70$  und eine Suppression Ratio von 0 für mindestens 10 Minuten erreichten ein besseres vitales Outcome aufweisen.

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 240 Minuten nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen kein stabiles BIS-Niveau  $> 70$  oder eine SR = 0 erreichten, wurde die maximale Beobachtungszeit von 240 Minuten angegeben.

In der folgende Tabellen 14 ist deutlich zu sehen, dass Patienten die schnell einen stabilen BIS-Wert  $> 70$  und eine SR = 0 erreichen einen besseren vitalen Outcome aufweisen.

Tabelle 13: Zeit bis Erreichen des Schwellenwerts BIS  $> 70$  und SR = 0

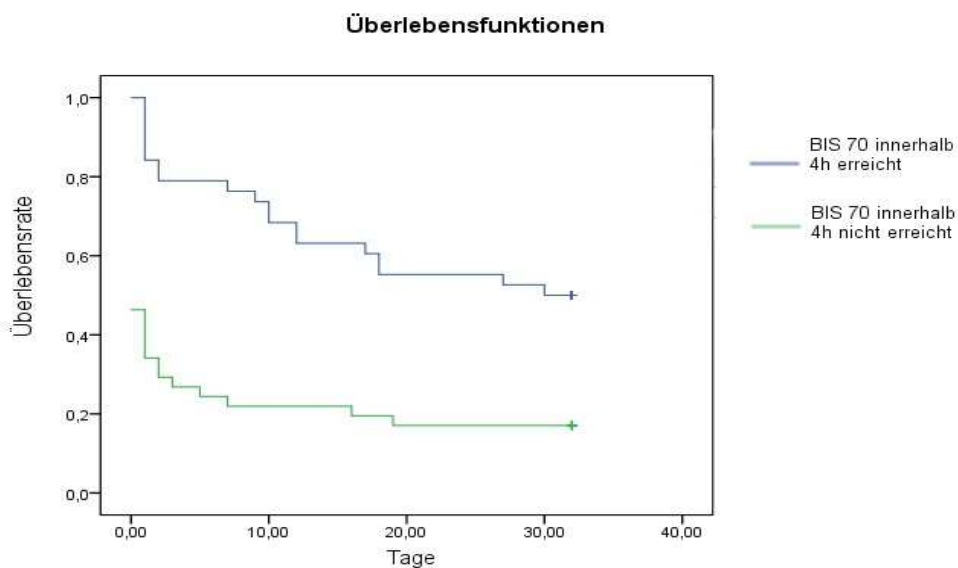
Outcome	alle Patienten	ROSC	lebt $> 31d$
Patientenzahl: n (%)	79	59	26
Zeit bis $> 70$			
Median	240,0	166,0	150,5
25.Quartil	117,5	87,5	87,0
75.Quartil	240,0	240,0	237,0
Spannweite	12,0 ; 240,0	12,0 ; 240,0	16,0 ; 240
Zeit bis SR = 0			
Median	240,0	148,0	115,0
25.Quartil	105,5	83,5	89,3
75.Quartil	240,0	240,0	240,0
Spannweite	11,0 ; 240,0	11,0 ; 240,0	22,0 ; 240,0

Patienten, die innerhalb der ersten 240 Minuten nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen nie einen stabilen BIS-Wert  $> 70$  oder einen SR-Wert = 0 erreichten, wiesen eine signifikant höhere Sterblichkeit auf.

Es zeigte sich eine leichte Überlegenheit der SR hinsichtlich der Trennschärfe. Patienten, die innerhalb der ersten 240 Minuten einen stabilen BIS-Wert  $> 70$  für mindestens 10 Minuten erreichten, überlebten mit einer Wahrscheinlichkeit von 50,0 %.

Von den Patienten, die diesen Wert nicht erreichten, überlebten nur 17,1 % den Beobachtungszeitraum ( $p = 0,0019$ ). Der Unterschied ist bei der Suppression Ratio noch etwas deutlicher. Fiel innerhalb der ersten 240 Minuten die Suppression Ratio auf 0 ab so überlebten 54,0 % der Patienten. Von den Patienten, bei denen dies nicht auftrat, überlebten nur 14,3 % den Beobachtungszeitraum ( $p = 0,0002$ ).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven Überlebensfunktion BIS  $> 70$ : (n=79)



Kaplan-Meier-Kurven mit dem kumulativen Überleben auf der Ordinate und den überlebten Tagen auf der Abszisse. Es zeigt sich, dass Patienten, die einen BIS-Wert über 70 erreichten einen deutlich besseren vitalen Outcome aufwiesen.

Tabelle 14 : Überleben bei Erreichen der Schwellenkriterien

(\*signifikanter Unterschied (  $p < 0,05$ ))

Outcome	Fallzahl	ROSC	lebt > 31d
Alle Patienten: n (%)	79	59 (74,7 %)	26 (32,9 %)
BIS-Schwellenkriterium:			
- erreicht: n (%)	38	38 (100 %)	19 (50,0 %)
- nicht erreicht: n (%)	41	21 (51,2 %)	7 (17,1 %)
p-Wert			0,0019
SR-Schwellenkriterium:			
- erreicht: n (%)	37	37 (100%)	20 (54,0 %)
- nicht erreicht: n (%)	42	22 (52,4 %)	6 (14,3 %)
p-Wert			0,0002

### 3.3.3. Spezifität und Sensitivität der Schwellenkriterien

Bei Patienten, die den Schwellenwert BIS > 70 nicht erreichten, konnte mit einer Spezifität von 73,1 % und einer Sensitivität von 64,2 % ein schlechter vitaler Outcome vorhergesagt werden. Auch hier zeigt sich eine leichte Überlegenheit der Suppression Ratio.

Erreichen Patienten innerhalb der ersten 240 Minuten nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen nicht eine stabile SR = 0 sagte dies mit einer Spezifität von 76,9 % und einer Sensitivität von 67,9 % einen schlechten vitalen Outcome voraus.

Tabelle 15: Spezifität und Sensitivität der Schwellenkriterien innerhalb der ersten 4 h

Schwellenkriterium	schlechtes vitales Outcome	
	Spezifität	Sensitivität
BIS > 70 wurde nicht erreicht	73,1 %	64,2 %
SR von = 0 wurde nicht erreicht	76,9 %	67,9 %

### 3.3.4. Logistische Regressionsmodelle zur Prognoseabschätzung

Zur Vorhersage der Sterbenswahrscheinlichkeit wurden die BIS-Werte innerhalb der ersten 240 Minuten mit logistischen Regressionsmodellen untersucht. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die durchschnittlichen BIS- und SR-Werte signifikant mit der Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren.

Für die Vorhersage eines schlechten vitalen Outcome betrug die Odds Ratio für den BIS 0,97. Pro Anstieg des BIS-Wertes um eine Zähler sank somit die Wahrscheinlichkeit zu sterben um 2,8 % ( $p = 0,02$ ). Die Odds Ratio für die Suppression Ratio betrug 1,02, d.h. mit dem Anstieg der Suppression Ratio um einen Zähler erhöht sich das Sterberisiko um 2,0 % ( $p = 0,06$ ).

In der folgenden Grafik ist die Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall mit den durchschnittlichen BIS- und SR-Werten für das Sterberisiko aller Studienpatienten ( $n = 79$ ) innerhalb der ersten 240 Minuten wiedergegeben.

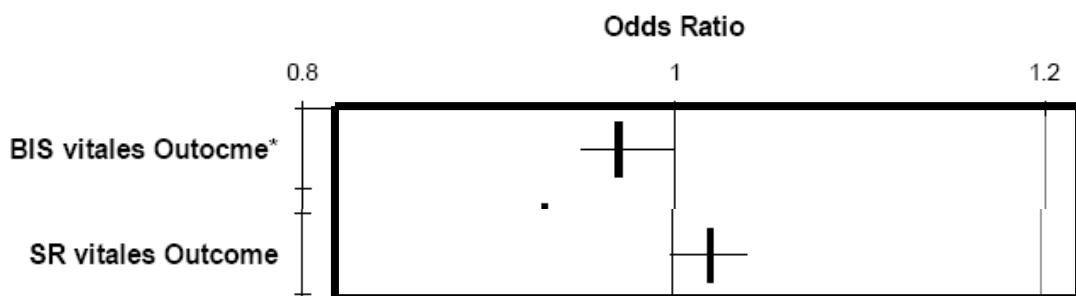


Abbildung 7 Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall

## **4.Diskussion**

### **4.1. Das Patientenkollektiv**

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 69,0 Jahre (57,5; 78,0). Eine Durchsicht der Literatur zeigt, dass bei 56361 kardiopulmonal reanimierten Patienten ein durchschnittliches Alter von 67 bis 69 Jahren angegeben wurde. In unserer Studie waren 73,4 % der Patienten männlich. Dies entspricht ebenfalls dem in der gängigen Literatur angegebenen Männeranteil von 71,0-75,8 % [59].

In der Auswertung zeigten sich für Alter und Geschlecht keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens. In einer Studie von Weston et al. [60] mit 954 Patienten zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Alters. In einer Studie von Herlitz et. al. mit 40.503 Patienten zeigte sich jedoch, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter abnimmt [61]. In dieser Studie wurden alle Altersgruppe berücksichtigt.

In unserer Studie stellten Patienten unter 40 Jahren jedoch nur eine sehr kleine Gruppe dar (n = 3). Diese Patienten überlebten jedoch mit 66,7 % tendenziell eher als Patienten über 40. Patienten mit höherem Alter haben aufgrund verschiedener Komorbiditäten ein leicht erhöhtes Risiko für einen schlechten vitalen Outcome [62].

Aufgrund der kleinen Patientenanzahl kann jedoch keine abschließende Aussage getroffen werden. In weiteren Arbeiten ist ein jüngeres Alter mit einem besseren vitalen Outcome verknüpft [61, 63]. Studien von Holler et al. sowie Herlitz et al. zeigten keine signifikanten Unterschiede für das Überleben zwischen den beiden Geschlechtern [63].

### **4.2. Initialer Rhythmus als Einflussgröße**

Bei den 79 in der Studie erfassten Patienten wurde bei 45,6 % (n = 36) eine Asystolie als initialer Rhythmus diagnostiziert. Eine VT/VF wurde bei 34,2 % (n = 27) der Patienten als initialer Rhythmus dokumentiert. 20,2 % (n = 16) wiesen eine PEA auf.

Diese Verteilung entspricht der der gängigen Literatur [61]. In unserer Studie hatten Patienten mit einer VT/VF als Initialrhythmus eine signifikant ( $p < 0,0001$ ) höhere Überlebenschance. Von 27 Patienten mit VT/VF konnte bei 25 (92,2 %) wieder ein Spontankreislauf etabliert werden.

Von diesen 25 Patienten überlebten 18 (66,7 %) den Beobachtungszeitraum. Bei den Patienten mit Asystolie ( $n = 36$ ) überlebten nur 8 (22,2 %) den Beobachtungszeitraum. Keiner der Patienten mit PEA überlebte den Beobachtungszeitraum. Mehreren Studien mit großen Patientenzahlen weisen ähnliche Resultate auf. In einer Studie von Peberdy et. al mit 14720 Patienten konnte z.B. bei Patienten mit VT/VF häufiger ein Spontankreislauf und ein guter neurologischer Outcome erreicht werden [10].

#### ***4.3. Dauer der Reanimationsmaßnahmen als Einflussgröße***

In unserer Studien wurden 34 Patienten weniger als 15 Minuten reanimiert, 45 Patienten länger als 15 Minuten reanimiert. Bei allen Patienten mit kurzer Reanimationsdauer konnte ein Spontankreislauf hergestellt werden. Von diesen 34 überlebten 18 (53,0 %) den Beobachtungszeitraum.

Bei Patienten mit einer Reanimationsdauer über 15 Minuten konnte nur in 55,6 % ( $n = 25$ ) der Fälle wieder ROSC erreicht werden. Von diesen 25 Patienten überlebten nur 17,8 % ( $n = 8$ ) den Beobachtungszeitraum. Patienten mit einer kurzen Reanimationsdauer haben somit eine signifikant ( $p = 0,0003$ ) höhere Überlebenschance. Patienten mit gutem Outcome wurden im Median 8 Minuten reanimiert vs. 50,5 Minuten bei Patienten mit CPR-Abbruch.

Unsere Daten stimmen mit denen der gängigen Literatur überein. Dort weisen ebenfalls Patienten mit kurzer CPR-Dauer einen besseren vitalen Outcome auf [15, 18, 64, 65].

#### **4.4. Dauer des Intensivaufenthalts**

57 Patienten wurden auf die Intensivstation aufgenommen. 22 Patienten wurden nicht auf die Intensivstation aufgenommen. Sie erlangten entweder keinen Spontankreislauf oder verstarben kurz nach dem Eintreffen im Krankenhaus. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug median 6 Tage.

Eine norwegische und eine deutsche Studie wiesen ähnliche Verweildauern auf [66, 67]. Der längste Intensivaufenthalt in unserer Studie betrug 33 Tage. 25 Patienten blieben länger als 7 Tage auf der Intensivstation. 31 Patienten verstarben im Verlauf auf der Intensivstation (54,3 %). Eine deutsche Studie mit 354 Patienten zeigte eine Sterblichkeit auf Intensivstation von 58 % [67].

#### **4.5. Intensivmedizinische Parameter als Einflußgrößen**

In der Auswertung zeigte sich, dass verschiedene intensivmedizinische Parameter den Outcome stark beeinflussen. In unserer Studie wurde der Katecholaminverbrauch innerhalb der ersten 4 Stunden analysiert und mittels univariater Analyse auf Signifikanz geprüft.

Patienten mit einem hohen Katecholaminverbrauch innerhalb der ersten 4 Stunden ( $n = 42$ ) überlebten nur in 35,7 % der Fälle ( $n = 15$ ) den Beobachtungszeitraum. Patienten mit niedrigem Katecholaminverbrauch ( $n = 17$ ) überlebten in 66,7 % ( $n = 11$ ) der Fälle den Beobachtungszeitraum. Dadurch ergab sich ein signifikant höheres Überleben ( $p = 0,0001$ ).

Ein hoher Katecholaminverbrauch während der CPR wird in mehreren Arbeiten als negativer Prognosefaktor beschrieben [15, 18, 28]. In weiteren Arbeiten war ein hoher Katecholaminverbrauch nach kardiopulmonaler Reanimation mit einer signifikant höheren Sterblichkeit assoziiert [68]. Als Ursache für den erhöhten

Katecholaminverbrauch nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation kommen mehrere Ursachen in Frage.

Eine Ursache ist z.B. eine zunehmende Kreislaufinsuffizienz, wie sie häufig im Rahmen eines kardiogenen Schocks auftritt. Weitere Ursachen, die zu einem erhöhten Katecholaminverbrauch führen können, sind z.B. eine schwere Sepsis, Traumen oder Multiorganversagen. Bei kardial vorerkrankten Patienten kann nur schwer differenziert werden ob eine zunehmende Herzinsuffizienz zu einem Kreislaufstillstand geführt hat, oder dieser aufgrund einer schweren kardialen Schädigung auftrat.

Eine Azidose ist eine häufige Begleiterscheinung nach kardiopulmonaler Reanimation. In unserer Studie wurde bei 29 Patienten ein pH-Wert  $> 7,2$  nach ROSC festgestellt, bei 30 Patienten lag dieser Wert  $\leq 7,2$ . Patienten mit einem pH-Wert  $> 7,2$  überlebten signifikant häufiger ( $p = 0,0003$ ) als Patienten mit einem pH-Wert  $\leq 7,2$ . Dies stimmt mit der gängigen Literatur überein [15, 65]. Eine schwere Azidose ist häufig das Resultat einer prolongierten Reanimation, die ebenfalls einen negativ prognostischen Faktor darstellen könnte [69].

#### ***4.6. Hypothermie als Einflussfaktor***

Bereits in den ERC Guidelines 2005 wird eine milde Hypothermie von 32-34° C für 12-24 h empfohlen. Von den 59 primär erfolgreich reanimierten Patienten wurde bei 28 eine milde Hypothermie erreicht. Diese Patienten überlebten signifikant häufiger ( $p = 0,0009$ ) als Patienten ohne Hypothermiebehandlung. Insbesondere Patienten mit VF/VT als Initialrhythmus schienen von der Hypothermiebehandlung zu profitieren.

76,4 % der Patienten mit VT/VF als Initialrhythmus und Hypothermiebehandlung überlebten den Beobachtungszeitraum vs. 12,5 % bzw. 0 % der Patienten mit Asystolie bzw. PEA als Initialrhythmus. In einer Studie von Bernard et al. profitierten auch Patienten mit Asystolie oder PEA von der Hypothermiebehandlung [70]. In anderen Arbeiten scheinen jedoch nur Patienten mit VF/VT zu profitieren.



Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Von Bedeutung scheint zudem zu sein, wie schnell Patienten die milde Hypothermie erreichen [71]. In unserer Studie wurde sie bei Patienten mit gutem vitalen Outcome im Median in 271 Minuten erreicht, bei schlechtem Outcome im Median in 441 Minuten. Ähnliche Beobachtungen finden sich in verschiedenen Arbeiten [18, 71, 72].

#### ***4.7. Pupillen- und Trachealreflex als prognostische Parameter***

Sowohl Pupillen als auch Trachealreflex sind einfach zu erhebende klinische Parameter. In früheren Arbeiten zeigte sich, dass pathologische Hirnstammreflexe Hinweise für einen schlechten Outcome geben können. Die Erholung der einzelnen Hirnstammreflexe erfolgt in der gleichen Reihenfolge wie der Ausfall bei Schädigung.

Als erstes kommt es zur Rückkehr der Spontanatmung, dann folgen die Pupillenreaktion und danach die Rückkehr der Husten/Würgereflexe [18]. Lichtreagible Pupillen, innerhalb von zwei Minuten nach Wiederkehr des Spontankreislaufs, haben einen positiven Vorhersagewert von 100 % für ein moderaten bis guten Outcome. Bleibt die Pupillenreaktion 20 Minuten nach ROSC aus, so besitzt sie einen negativen Vorhersagewert von 98 % für einen schlechten Outcome.

Ähnliches gilt für Husten und Würgereflexe. Fehlen diese 30 Minuten nach Rückkehr des Spontankreislaufs, so ist in 100 % der Fälle einen schlechten neurologischen Outcome zu erwarten. Die Pupillenreflexe wurden bei allen Patienten (n = 79) erhoben, der Trachealreflex bei 95 % (n = 75) der Patienten.

In unserer Studie konnte ein initial pathologischer Pupillenstatus einen schlechten vitalen Outcome mit einer Sensitivität von 77,4 % und einer Spezifität von 88,5 % vorhersagen. Persistierte der pathologische Pupillenstatus am 3.Tag, so stieg die Sensitivität auf 92,3 %, die Spezifität auf 96,2 %.

Ein initial pathologischer Trachealreflex konnte mit einer Spezifität von 96,2 % und einer Sensitivität von 55,1 % einen schlechten vitalen Outcome vorhersagen. Wurde am 3.Tag ein pathologischer Trachealreflex festgestellt, betrug die Spezifität 96,2 %, die Sensitivität stieg auf 90 %.

In einer größeren Übersichtsarbeit zeigte sich, dass Patienten mit einem pathologischen Pupillenstatus innerhalb der ersten 3 Tage mit einem schlechten Outcome verknüpft sind. In einer weiteren Übersichtsarbeit wurde die Spezifität eines pathologischen Pupillenreflexes 30 Minuten nach Aufnahme zwischen 69-100 % angegeben, die Sensitivität für einen schlechten neurologischen Outcome zwischen 30-50 % [73].

Der Trachealreflex wurde in weit weniger Studien als Prognoseparameter untersucht. Es zeigte sich jedoch, dass der Trachealreflex ebenfalls prognostische Hinweise geben kann [18, 23]. In unserer Studie konnte ein pathologischer Trachealreflex sowohl initial als auch am 3.Tag einen schlechten vitalen Outcome gut vorhersagen. Von den 28 Patienten mit initial pathologischem Trachealreflex überlebte nur ein Patient den Beobachtungszeitraum mit sehr schlechtem neurologischen Outcome (CPC 3-5).

#### ***4.8. Außerklinische vs. innerklinische Reanimation***

In unserer Studie wurden 18 Patienten innerklinisch reanimiert, 61 Patienten wurden im Rahmen eines Notarzteinsatzes außerklinisch reanimiert. 33,3 % der innerklinisch reanimierten Patienten (n = 6) überlebten den Beobachtungszeitraum. Von den außerklinisch reanimierten Patienten überlebten 32,8 % der Patienten (n = 20) den Beobachtungszeitraum. Hinsichtlich des vitalen Outcome gab es keine Unterschiede zwischen Klinik und Präklinik.

In Studien mit 833 bzw. 311 Patienten, die innerklinisch reanimiert wurden, überlebten 37 % bzw. 33 % [74, 75]. In einer weiteren Studie wurde das Überleben zwischen 7,1 % und 29,2 % je nach Fachabteilung angegeben [76].

Für den Outcome nach präklinischer Reanimation fanden sich Überlebensraten zwischen 8,5 % und 42 % [77, 78]. Ähnliche Zahlen wie in unserer Untersuchung fanden sich in einer Untersuchung mit 375 außerklinisch erfolgreich reanimierten Patienten. Dort betrug die Überlebensrate dieser Patienten 32 %, bei einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen [71].

Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der geringen Patientenanzahl, vor allem bei der Gruppe der innerklinisch reanimierten nicht möglich.

#### **4.9. Outcome des Patientenkollektivs**

Von den 79 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden bei 20 Patienten die Reanimationsmaßnahmen eingestellt. Bei 59 Patienten konnte wieder ein Spontankreislauf hergestellt werden. Dies entspricht 74,7 % des Gesamtkollektivs. In der Literatur kann bei 20-50 % der Patienten wieder ein Spontankreislauf hergestellt werden [10, 13, 77, 79].

Die Ursache für diese Diskrepanz ist wahrscheinlich ein Selektionsfehler. Die Anlage des BIS-Monitors erfolgte im Median 37,0 (20,5; 62,0) Minuten nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen. Bei vielen Patienten wurden die Reanimationsmaßnahmen vor der Anlage des BIS-Monitors abgebrochen. Diese Patienten mit vermutlich schlechtem Outcome gingen nicht in die Berechnungen ein. Dies erklärt wahrscheinlich den hohen primären Reanimationserfolg.

Von den 79 Patienten überlebten 32,9 % (n = 26) den Beobachtungszeitraum. Von diesen 26 Patienten überlebten 19 (24,0 %) mit einem guten neurologischen Outcome (CPC1/2). In verschiedenen Studien werden ähnliche Zahlen sowohl für die Krankenhausentlassrate [19, 20, 71] als auch für den sekundären Reanimationserfolg von 73,1 % genannt [9, 80].

Der oben beschriebene Selektionsfehler scheint daher keine weiteren Auswirkungen auf die Auswertung gehabt zu haben.

In der Literatur herrscht allerdings eine sehr große Streubreite bei den Überlebensraten. Sie variiert u.a. sehr stark zwischen einzelnen Ländern und Regionen. Ein Vergleich ist auch aufgrund stark unterschiedlicher Patientenanzahlen schwierig. Durch das relativ kleine Patientenkollektiv unserer Studie sind gewisse Abweichungen erklärbar.

## **4.10. BIS in der klinischen Anwendung**

### **4.10.1. Der BIS als etabliertes Monitoringverfahren**

Der bispektrale Index wird seit vielen Jahren in verschiedenen Ländern zur Überwachung der Narkosetiefe und Vermeidung von Awareness verwendet. Mittlerweile wird der BIS in über 160 Ländern eingesetzt.

In den Vereinigten Staaten verwenden 80 % der größeren Kliniken den BIS. Der BIS wurde bei über 34 Millionen Patienten sowohl im OP als auch auf Intensivstationen angewendet. Über das BIS-Monitoring wurden mittlerweile über 3300 Arbeiten veröffentlicht.

Bisher gab es wenige Möglichkeiten, eines der wesentlichen Ziele einer kardiopulmonalen Reanimation, nämlich den neurologischen Outcome beurteilen zu können. Die Messung von entidalem CO<sub>2</sub>, EKG-Veränderungen oder ein messbarer Blutdruck können lediglich Auskunft über den Verlauf einer kardiopulmonalen Reanimation und die mögliche Rückkehr eines Spontankreislaufs geben.

Mit dem BIS besteht nun erstmals die Möglichkeit, indirekt die cerebrale Perfusion bzw. Veränderungen des cerebralen Metabolismus während der Reanimation beurteilen zu können. Durch die einfache Anwendbarkeit könnte das BIS-Monitoring wertvolle Zusatzinformationen schon während der laufenden kardiopulmonalen Reanimation liefern. Dies wurde bereits in mehreren Studien bestätigt [46, 81-83].

### **4.10.2. Erfassung der cerebralen Perfusion und des cerebralen Metabolismus**

In verschiedenen Studien und Einzelfallberichten wurde der BIS zur Detektion von cerebraler Minderperfusion angewendet. In einer japanischen Studie wurde z.B. bei Kindern während kardiochirurgischen Eingriffen die cerebrale Perfusion mittels BIS

und cerebraler Sauerstoffsättigung gemessen. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Druck und dem BIS bzw. der cerebralen Sauerstoffsättigung. Bei akuter Hypotension sanken beide Werte deutlich ab [84].

In einem weiteren Fallbericht kam es z.B. bei einem 77-jährigen Patienten im Rahmen eines Eingriffs an der Aorta zu Veränderungen des BIS und der SR. Bei der ersten Okklusion der Aorta mittels eines Ballons kam es zu einem deutlichen BIS-Abfall und einem deutlichen Anstieg der SR. Dies trat erneut im Rahmen einer Schwellung bzw. eines Hämatoms im Bereich der A. carotis auf. Eine Entlastung des Hämatoms führte zu einem sofortigen Anstieg der BIS-Werte bzw. einem sofortigem Abfall der SR [85].

In einem weiteren Fallbericht kam es während einer Bradykardie mit Hypotension ebenfalls zu einem Abfall des BIS und einem Anstieg der SR. Nach Gaben von Orciprenalin und dem darauffolgenden Anstieg der Herzfrequenz sowie des Blutdruck kam es zu einer schnellen Erholung des BIS [86].

In der Literatur finden sich weitere Fallberichte mit ähnlichen Ergebnissen. Das BIS-Monitoring wird zudem vermehrt bei kardio- bzw. gefäßchirurgischen Eingriffen zur Ischämie/Emboliedetektion verwendet. Steigende BIS-Werte sind Zeichen für eine bessere zerebrale Durchblutung und bei einem konstanten BIS gilt eine Ischämie als unwahrscheinlich [87, 88]. Somit scheint auch eine rein frontale Ableitung zur Detektion einer generalisierten Ischämie ausreichend zu sein.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch mit dem konventionellen EEG, das die Grundlage für das BIS-Monitoring, ist gemacht.

In mehreren Fallberichten kam es während Hypotension bzw. Kreislaufstillstand zu einer Verlangsamung des EEG bzw. zum Auftreten von Suppressionsmustern. Als Ursache hierfür ist ein Schutzmechanismus des Gehirns anzunehmen, welcher bei cerebraler Minderperfusion zu einer Reduktion der cerebralen Aktivität führt. Ziel dieses Mechanismus ist eine Reduktion des Sauerstoff- bzw. des Glukosebedarfs [83, 89].

In einer Studie von Alkire et al. aus dem Jahre 1998 konnte gezeigt werden, dass der BIS gut mit dem cerebralen Stoffwechsel korreliert. Im PET wurden bei freiwilligen Probanden Veränderungen des cerebralen Stoffwechsels während der Sedierung mit Propofol und der Narkose mit Propofol und Isoflurane verglichen. Es zeigte sich, dass sich die BIS-Werte bzw. das EEG nahezu linear mit dem cerebralen Metabolismus veränderten [90]. Der Vorteil des BIS gegenüber dem konventionellen EEG ist die einfachere Auswertung und Anwendung. Das BIS ermöglicht somit eine Erfassung von Daten in Echtzeit, sogar während laufender CPR.

#### ***4.10.3. Störfaktoren und ihr Einfluss auf das BIS-Monitoring***

Der BIS-Monitor erfasst neben dem EEG zusätzlich ein EMG, dass in den Algorithmus integriert ist. Eine hohe EMG-Aktivität stellt daher einen Störfaktor dar, der den BIS verfälschen könnte. In der Literatur wird eine EMG-Aktivität von > 40 dB in Zusammenhang mit falsch hohen BIS-Werten genannt.

Insbesondere durch Manipulationen am Patienten, technische Geräte wie externe Herzschrittmacher oder Kühlmatten/zelte und Medikamente wie z.B. Etomidate [91] und Adrenalin führen zu Störungen [92]. Treten vermehrt Störsignale auf, so kommt es zu einem Abfall der Signalqualität. In die Berechnung des BIS gehen EEG-Signale mit einer Frequenz von bis zu 47 Hz ein. Normalerweise befinden sich EEG-Signale in einem Frequenzbereich von 0,5-30 Hz. Die EMG-Aktivität befindet sich größtenteils im Bereich von 30-300 Hz. Treten Hochfrequenzartefakte im Bereich von 70-110 Hz auf, werden sie vom BIS als Emu-variable angezeigt [52]. Aufgrund der Überschneidung in einem gewissen Frequenzbereich besteht die Gefahr, dass es bei geringer EEG-Aktivität zu falsch hohen BIS-Werten kommen kann [93, 94].

In einer Studie von Renna et al. kam es z.B. zu falsch hohen BIS-Werten aufgrund erhöhter EMG-Werte bei Muskelrigidität [95]. Um diese Störfaktoren zu reduzieren haben wir Datenbereiche mit einer Signalqualität (SQI) unter 60 dB und einer EMG-Aktivität über 40 dB ausgefiltert. In einer Studie von Gilbert et al., in der die Sedierung von Patienten auf Intensivstation mittels BIS evaluiert wurde, wurden BIS-Datensätze mit einer Signalqualität unter 60 dB und einer EMG-Aktivität über 45 dB ausgefiltert [96].

Des Weiteren wurden in unserer Studie die BIS-Werte alle 10 Minuten gemittelt, um den Einfluss kurzzeitiger Störungen bzw. Manipulationen zu minimieren. Beide Vorgehensweisen reduzieren die Störanfälligkeit und tragen zur Stabilität unserer Daten bei. Neben der EMG-Aktivität gibt es noch weitere Störfaktoren.

Durch eine Hypothermie kann der BIS ebenfalls stark beeinflusst werden. Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe mit zusätzlichem hypothermieinduzierten Herz-Kreislaufstillstand zeigte sich ein starker Einfluss der Temperatur auf den BIS. Der BIS nahm im Schnitt um 1.12 Einheiten pro °C ab.

Um diesen Störeinfluss auszuschließen, wurden in unserer Studie Patienten mit einer Körpertemperatur unter 30 ° C ausgeschlossen. Bei 28 Patienten wurde nach Rückkehr des Spontankreislaufs eine milde Hypothermie begonnen. Eine Zieltemperatur von unter 35 °C wurde jedoch im Median erst nach 271 Minuten erreicht.

Unser Beobachtungszeitraum von 4 h nach CPR-Beginn wurde daher durch die milde Hypothermie wenig beeinflusst. Die Gabe von Muskelrelaxantien könnte die Verfälschung des BIS durch erhöhte EMG-Aktivität reduzieren. Dies ist insbesondere bei der milden Hypothermie von Bedeutung um den Einfluss von z.B. Muskelzittern zu minimieren. In einer amerikanischen Studie konnten durch dieses Vorgehen stabile BIS-Werte bei Patienten während milder Hypothermie erreicht werden [97].

Durch strukturelle Hirnerkrankungen kann es zur Verfälschung des BIS-Wertes kommen. Insbesondere Patienten mit Alzheimer oder multiplen Hirninfarkten zeigen eine erniedrigte BIS-Werte im Wachzustand [98]. Diese Patienten wurden daher aus unserer Studie ausgeschlossen. Während schwerer Hypoglykämie kann es nach Glukosegabe zu einem Ansteigen der BIS-Werte kommen [99]. In unserer Studie wurde der Blutzucker bei allen Patienten dokumentiert und bei keinem Patienten fand sich eine Hypoglykämie.

Ein weiterer möglicher Störfaktor ist die Gabe von Sedativa. Während unserer Untersuchung wurden die Patienten hauptsächlich mit Midazolam, Propofol und

Fentanyl sediert. Ketamin wurde bei einigen wenigen Patienten aufgrund von erschwerter Sedierung später hinzugefügt. Alle diese Medikamente verändern die BIS-Werte [100-102]. Unser Beobachtungszeitraum umfasste die ersten 4 Stunden nach Beginn der CPR. In diesem Zeitraum haben die meisten Patienten kaum oder sehr wenig dieser Medikamente erhalten.

Erst im Rahmen der weiteren intensivmedizinischen Versorgung wurden diese Medikamente höher dosiert. Dieser Störfaktor dürfte daher nur geringen Einfluss auf die Auswertung gehabt haben.

#### ***4.10.4. Aussagekraft des BIS unter laufender kardiopulmonaler Reanimation***

In der Literatur gibt es widersprüchliche Aussagen zum Nutzen des BIS während kardiopulmonaler Reanimation. In einer französischen Studie mit 92 Patienten wurde der BIS-Sensor während laufender Reanimation angebracht. Danach wurden die BIS-Werte der überlebenden Patienten mit denen der verstorbenen Patienten verglichen. Die BIS-Werte zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Rückkehr des Spontankreislaufes konnte nicht vorhergesagt werden.

Diese Studie ist jedoch nur sehr schwer mit unserer vergleichbar und weist einige Einschränkungen auf. Ein Großteil der Patienten (n = 86) wiesen eine Asystolie oder eine PEA als Initialrhythmus auf. Beide Rhythmen gehen mit einer schlechten Prognose einher. Es gab daher auch nur drei Überlebende in dieser Studie. Des Weiteren wurde der BIS-Sensor sofort nach Einlieferung in die Klinik entfernt. Ein weitergehendes Monitoring wie in unserer Studie blieb somit aus [103].

In einer weiteren Studie von Fatovich et al. wurde bei 21 außerklinisch reanimierten Patienten der BIS unter laufender Reanimation gemessen. Nur ein Patient überlebte, hatte jedoch einen BIS von 97. Bei den verstorbenen Patienten betrug der initiale BIS im Median 36 (36; 39). Um zu überprüfen, inwiefern Bewegungsartefakte den BIS verfälschen, wurde eine BIS-Elektrode an einer Leiche angebracht und eine kardiopulmonale Reanimation simuliert. Folglich kam es zu einem Anstieg der BIS-



Werte von 0 auf 20. Nach Fixierung der Elektrode mit einer Mullbinde blieben weitere Anstiege des BIS aus. Trotz der starken Bewegungsartefakte blieb der BIS der verstorbenen Patienten unter 40. Ein BIS-Wert von über bzw. unter 40 wies in unserer Studie einen guten Vorhersagewert für einen guten bzw. schlechten vitalen Outcome auf.

Auch in dieser Studie war die Datenerfassung deutlich kürzer als in unserer Studie. Aufgrund des Beobachtungszeitraums von 4 Stunden, einer Ausfilterung von Sequenzen mit erhöhter EMG-Aktivität und kurzen Aufzeichnungszeiten unter laufender Reanimation konnten Bewegungsartefakte stark reduziert werden.

In unserer Studie zeigten sich bei einem Patienten, der innerhalb von 8 Tagen zweimalig reanimiert wurde, deutliche Unterschiede der BIS-Werte. Während der ersten Reanimation unter laufender BIS-Messung, wurden durchschnittliche BIS-Werte von 78 gemessen. Dieser Patient überlebte die Reanimation ohne größere neurologische Defizite. 8 Tage später, im Rahmen der zweiten kardiopulmonalen Reanimation kam es zu einem Abfall des BIS von 72 auf 13. Die BIS-Werte blieben im Verlauf weiterhin niedrig und die Reanimation wurde nach protrahiertem Verlauf abgebrochen [104].

Die Erhebung von BIS-Werten unter laufender Reanimation ist aufgrund von Bewegungsartefakten schwierig. In Kombination mit einer fortgesetzten Messung nach Klinikaufnahme kann die Aussagekraft des BIS deutlich gesteigert werden.

#### ***4.10.5. BIS und SR als frühe Prädiktoren des vitalen Outcome***

In unserer Studie zeigte sich, dass ein BIS-Grenzwert von  $\leq 40$  und ein SR-Grenzwert  $> 40$  innerhalb der ersten 4 Stunden eine gute Differenzierung zwischen gutem und schlechten vitalen Outcome ermöglicht. Für den BIS-Wert  $\leq 40$  zeigte sich eine Spezifität von 69,2 % und eine Sensitivität von 56,7 %. Eine SR  $> 40$  kann mit einer Spezifität von 69,2 % und einer Sensitivität von 39,6 % einen schlechten vitalen Outcome vorhersagen.

In einer amerikanischen Studie von Seder et al. mit 97 Patienten wurde der BIS und die SR nach Applikation eines Muskelrelaxans gemessen. Die Applikation erfolgte im

Median 280 Minuten (176-360 Minuten) nach ROSC. In dieser Studie hatten Patienten mit einem guten Outcome einen durchschnittlichen BIS von 37 (28-40) und eine durchschnittliche SR von 8 (0-31). Patienten mit einem schlechten Outcome wiesen durchschnittliche BIS-Werte von 7 (3-15) und eine SR von 83 (66-94). Die etwas niedrigeren BIS-Werte lassen sich durch die Applikation des Muskelrelaxans erklären, wodurch die EMG-Aktivität stark reduziert wurde [97].

Eine SR unter 40 scheint wie in unserer Studie mit einem guten Outcome einherzugehen. In einer japanischen Studie von Shibata et al. wurde bei 10 kardiopulmonal reanimierten Patienten nach Aufnahme in den Schockraum eine Messung des BIS durchgeführt. Patienten mit einem guten vitalen Outcome erreichten durchschnittliche BIS-Werte von 83 ( $\pm 16$ ), Patienten mit schlechtem Outcome erreichten aber nur BIS-Werte von 9,7 ( $\pm 16$ ). Die SR wurde in dieser Studie leider nicht dokumentiert [82]. Die BIS-Grenze von 40 findet sich in weiteren Arbeiten [43, 105].

In einer Studie von Vivien et. al. blieb z.B. der BIS bei Patienten, bei denen im Verlauf der Hirntod nicht eintrat über 35. In einem Einzelfallbericht kam es bei einer Patientin während der Narkoseeinleitung zum Herz-Kreislauf-Stillstand. Ursache war ein anaphylaktischer Schock. Nach einer 25-minütigen Reanimation konnte ein Spontankreislauf wiederhergestellt werden und die Patientin erwachte drei Stunden später ohne neurologisches Defizit. Der BIS blieb während der Reanimation über 40 [45].

Übereinstimmend mit den anderen Arbeiten, scheint die größte diagnostische Sicherheit innerhalb der ersten 4 Stunden zu bestehen. In unserer Studie wurde auch der neurologische Outcome untersucht. Es zeigte sich, dass innerhalb der ersten 4 Stunden die größten Differenzen zwischen Patienten mit gutem bzw. schlechtem neurologischen Outcome bestehen. Dies trifft sowohl für den BIS, als auch die SR zu. Für die SR beträgt die durchschnittliche Differenz 37 (14 vs. 41), für den BIS 25 (59 vs. 34). Innerhalb der ersten 4 Stunden sind die meisten Patienten nur gering sediert und auch eine mögliche Beeinflussung durch die milde Hypothermie ist wenn, dann nur gering ausgeprägt. Bei einem längeren Messintervall wird eine Differenzierung zwischen Patienten mit gutem bzw. schlechtem Outcome erschwert. Gerade Patienten mit gutem Outcome erhalten mehr Sedierung, da sie in der Regel früher aus dem Koma erwachen [106]. Durch die Sedierung kommt es zu einer Annäherung der BIS bzw. SR-Werte der Patientengruppen.

#### **4.10.6. Die Anwendung von Schwellenkriterien**

Zur Ergänzung der BIS- bzw. SR-Grenzwerte wurden zusätzlich Schwellenkriterien für BIS und SR angewendet. Konnte ein stabiler BIS von über 70, über 10 Minuten gehalten werden, überlebten diese Patienten signifikant häufiger den Beobachtungszeitraum ( $p = 0,0019$ ). 50 % ( $n = 19$ ) überlebten den Beobachtungszeitraum vs. 17,1 % ( $n = 7$ ), die keinen stabilen BIS von über 70 erreichten. In der Auswertung wurden Sequenzen mit überhöhter EMG-Aktivität  $> 40$  dB und einer SQI unter 50 nicht berücksichtigt. Noch deutlicher sind die Unterschiede bei der SR. Erreichten Patienten über 10 Minuten eine SR von 0 überlebten sie signifikant ( $p = 0,0002$ ) häufiger als Patienten, die nie eine SR von 0 erreichten. Ursache hierfür ist möglicherweise eine schlechtere zerebrale Perfusion im Zuge einer zunehmenden Kreislaufinstabilität. In einigen Arbeiten wurde ein Anstieg der SR in Zusammenhang mit einer zunehmenden Kreislaufinsuffizienz und cerebralen Schädigung genannt [104, 107]. Patienten, die nie eine SR von 0 erreichten, überlebten nur in 14,3 % der Fälle. Wurde eine SR von 0 erreicht, so überlebten 54,0% der Patienten den Beobachtungszeitraum. Wurde ein BIS von  $> 70$  nicht erreicht, so konnte mit einer Spezifität von 73,1 % und einer Sensitivität von 64,2 % ein schlechter vitaler Outcome vorhergesagt werden. Fiel die SR nie auf 0 ab, so konnte mit einer Spezifität von 79,6 % und einer Sensitivität von 67,9 % ein schlechter vitaler Outcome prognostiziert werden.

Eine Studie von Stannett et al. mit 47 Patienten, weist ähnliche Ergebnisse auf. Der BIS wurde wie in unserer Studie für 72 h nach Reanimation gemessen. Es wurde zudem ein ähnliche Sedierungsregime wie in unserer Untersuchung verwendet. Im Gegensatz zu unserer Studie erhielten alle Patienten eine milde Hypothermie und Muskelrelaxantien. In dieser Studie hat ein konstanter BIS von 0 einen positiv prädiktiven Wert von 100 % für einen schlechten Outcome. Bei keinem der Patienten mit einem BIS von 0 verbesserte sich der neurologische Status innerhalb des Beobachtungszeitraums. Patienten, die nie einen BIS von 0 erreichten, überlebten häufiger mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2). Die SR wurde in dieser Studie nicht dokumentiert, ein BIS von 0 geht jedoch erfahrungsgemäß mit einer sehr hohen SR einher.

Für die Prognose des neurologischen Outcome waren die BIS-Werte in unserer Studie der SR unterlegen. Während sich bei der SR signifikante Unterschiede zeigten, verfehlte der BIS knapp das Signifikanzniveau. Eine Ursache hierfür ist möglicherweise der Verzicht auf eine konstante Muskelrelaxierung, die Muskelartefakte reduzieren könnte. Auch eine Schwelle von über 70 ist eventuell zu hoch, da in den BIS-Cut-off-Werten eine Grenze von 40 für eine gute Aussage ausreichte.

Die SR hat in diesem Zeitraum eine gute Aussagekraft, da es im Rahmen eines erniedrigten cerebralen Metabolismus vermehrt zu Nulllinienanteilen im EEG kommt, welche durch die SR wiedergegeben werden [89]. In unserer Studie überlebten 7 Patienten den Beobachtungszeitraum, obwohl sie einen stabilen BIS  $\geq 70$  innerhalb der ersten 4 Stunden nicht erreichten. Bei näherer Durchsicht der Patientenunterlagen zeigte sich, dass diese Patienten in einem frühen Stadium der Versorgung höhere Mengen an Sedierung erhielten. Dies ist eine mögliche Erklärung für einen fehlenden BIS-Anstieg.

#### ***4.10.7. BIS und SR in Kombination mit klinischer Untersuchung***

In unserer Studie wurden bei den Patienten am ersten sowie am dritten Tag Pupillen- und Trachealreflex untersucht. Patienten mit normalen Pupillenreflex, sowohl initial als auch im Verlauf, überlebten signifikant häufiger als Patienten mit pathologischen Reflexen ( $p < 0,0001$ ).

Zur Vorhersage eines schlechten vitalen Outcome erreichte der initiale Pupillenreflex eine Spezifität von 88,5 % und eine Sensitivität von 77,4 %.

Für den initialen Trachealreflex wurde eine Spezifität von 96,2 % und eine Sensitivität von 55,1 % festgestellt. Vergleicht man diese Zahlen mit der Sensitivität der BIS-Schwellenkriterien, so zeigt sich eine knappe Überlegenheit des Pupillen- bzw. des Trachealreflexes hinsichtlich der Spezifität.

Die Schwellenkriterien von BIS und SR sind jedoch deutlich sensitivere Parameter, so dass eine Kombination aus beiden eine gute Spezifität und Sensitivität ergibt. In unserer Studie verstarben Patienten mit BIS-Werten  $\leq 40$  innerhalb der ersten

4 Stunden signifikant ( $p = 0,0009$ ) häufiger. 78,9 % ( $n = 30$ ) dieser Patienten verstarben somit im Verlauf. Für den BIS-Wert  $\leq 40$  ergab sich eine Spezifität von 69,2 % und eine Sensitivität von 56,7 %. Daraus ergibt sich eine Überlegenheit des Pupillen- bzw. Trachealreflexes. Betrachtet man jedoch die Aussagekraft des BIS  $\leq 40$  und SR  $\geq 40$  hinsichtlich des neurologischen Outcome, so zeigt sich eine Überlegenheit von BIS und SR mit einer Spezifität von 94,7 % und einer Sensitivität von 85,7 %.

Durch das BIS-Monitoring sind Rückschlüsse auf die cerebrale Perfusion möglich, jedoch keine direkten Rückschlüsse über das Ausmaß der kardialen Schädigung. Einige Patienten verstarben in der Frühphase aufgrund zunehmender Kreislaufinsuffizienz. Ob diese Patienten den Herz-Kreislauf-Stillstand mit gutem neurologischen Outcome überlebt hätten, bleibt somit offen [15]. Die Kombination der verschiedenen BIS-Parameter mit klinischen Untersuchungsmethoden kann also wertvolle Zusatzinformationen für die frühe Beurteilung des klinischen Verlaufs nach kardiopulmonaler Reanimation liefern.

#### **4.10.8. Einschränkungen der Studie**

Durch die Ergebnisse der Messungen wurden gemäß den Vorgaben der Ethikkommissionen keine Änderungen der laufenden Therapie vorgenommen. Des Weiteren wurde auf die Gabe zusätzlicher Medikamente wie z.B. Muskelrelaxantien verzichtet. Die Gabe von Muskelrelaxantien hätte möglicherweise Bewegungsartefakte reduziert. Das BIS-Monitoring kann wertvolle Zusatzinformationen gerade in den ersten Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation liefern.

Wie jedes Monitoringverfahren muss es jedoch immer mit dem klinischen Bild korreliert werden. Leider konnte in unserer Studie nur bei rund einem Drittel des Patientenkollektivs der BIS bereits unter laufender Reanimation gemessen werden. Die Aussagekraft des BIS unter laufender Reanimation ist jedoch aufgrund von Muskelartefakten eingeschränkt. Daher fiel diese Einschränkung für die Gesamtauswertung wenig ins Gewicht. Im Verlauf wurden Sequenzen mit erhöhter EMG-Aktivität und/oder schlechter Signalqualität herausgefiltert. Durch Mittelwertbildung konnten kurzfristige Artefakte reduziert werden.

Die Studie wurde an zwei Zentren durchgeführt, wodurch sich gewisse Unterschiede im Behandlungsablauf ergaben. Für die Auswertung hatte dieser Umstand jedoch keine größeren Auswirkungen, da die Daten für die Kernaussagen gut verglichen werden konnten. Ein häufiger Kritikpunkt bei der Arbeit mit BIS ist der Einfluss der Sedierung.

Die Sedierung wurde fortlaufend dokumentiert und trotz unterschiedlicher Sedierungsmengen im Verlauf, erhielten die meisten Patienten innerhalb der ersten 4 Stunden wenig Sedativa. Folglich hatten diese Medikamente wenig Einfluss auf unsere Daten.

Zur Beurteilung des vitalen Outcome konnte ein relativ großes Patientenkollektiv ( $n = 56$ ) betrachtet werden, was die Aussagekraft unserer Daten verbessert. Zur weiteren Evaluation des BIS und der SR als früher Prädiktoren ist die Untersuchung größerer Patientenkollektive sinnvoll.

Mit den Schwellenkriterien haben wir einen vielversprechenden Diagnoseansatz verwendet, der in Kombination mit der Suppression Ratio und einfachen klinischen Untersuchungen wertvolle Zusatzinformationen in der Frühphase liefern kann.

## **5. Zusammenfassung**

In Europa erleiden jedes Jahr 375.000-700.000 Menschen einen Herz-Kreislauf-Stillstand. Der plötzliche Herztod ist nach wie vor die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Patienten, die primär erfolgreich reanimiert wurden, haben jedoch aufgrund irreversibler Hirnschäden meist eine schlechte Prognose. Mit den zur Verfügung stehenden Mitteln ist eine Vorhersage des Verlaufs selbst für erfahrene Ärzte schwierig, da der Erfolg und die Prognose nach einer kardiopulmonalen Reanimation mit vielen Begleitumständen verknüpft sind.

Insbesondere durch die Stärkung des Patientenwillens in Patientenverfügungen kommt es vermehrt zu ethischen Konflikten hinsichtlich der Therapieeskalation. Viele Patienten lehnen eine Therapieeskalation bei schwersten Hirnschäden ab, doch können diese in der Frühphase der klinischen Behandlung kaum abgeschätzt werden.

Bildgebende (CT, MRT, PET-CT), elektrophysiologische (EEG, SEPs) oder laborchemische Verfahren (S-100, NSE) können erst zu einem späteren Zeitpunkt Informationen über das Ausmaß der Schädigung liefern. Alle diese Verfahren besitzen für diese Fragestellung eine gute Sensitivität und Spezifität. Keines dieser Verfahren kann während laufender kardiopulmonaler Reanimation eingesetzt werden und die Aussagekraft in der Frühphase ist sehr eingeschränkt.

Der BIS ist ein vom EEG abgeleiteter Parameter, der seit Jahren zur Überwachung der Narkosetiefe verwendet wird. Er korreliert mit dem cerebralen Stoffwechsel und ist in der Lage, Nulllinienanteile des EEG wiederzugeben. Das EEG und das EMG werden mittels Klebeelektrode an der Stirn des Patienten abgeleitet. Ziel dieser klinisch prospektiven Studie war es, zu prüfen, ob mittels BIS schon während laufender Reanimation bzw. in der frühen Postreanimationsphase eine Abschätzung der Prognose möglich ist. Insbesondere die Kombination mit klinischen Befunden wie dem Hirnstammreflex soll die Aussagekraft steigern.

Bei 89 Patienten wurde im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation die Messung so zeitnah wie möglich begonnen. Die Messung wurde für 72 h fortgeführt. Die Patientenversorgung wurde durch die Messung weder verzögert noch behindert. Daher entstanden für die Patienten keine Nachteile.

Die Patienten bzw. Betreuer wurden gemäß Vorgabe der Ethikkommissionen über die Studie aufgeklärt und nur bei erfolgter Einwilligung von Patient bzw. Betreuer wurden die Daten verwendet. Die Daten von 79 Patienten wurden letztlich in die Studie aufgenommen.

Bei 59 (74,7 %) Patienten konnte wieder ein Spontankreislauf hergestellt werden. Von diesen 59 Patienten überlebten 26 (32,9 %) den Beobachtungszeitraum. Patienten mit einem durchschnittlichen BIS > 40 innerhalb der ersten 4 Stunden überlebten den Beobachtungszeitraum signifikant häufiger. Zusätzlich wurden sogenannte Schwellenkriterien zur Verbesserung der Aussagekraft angewendet. Erreichte ein Patient einen stabilen BIS > 70 innerhalb der ersten 4 Stunden, so überlebte dieser Patient signifikant häufiger. Ähnliche Beobachtungen konnten für die SR gemacht werden. Erreichte ein Patient nie eine SR von 0 innerhalb der ersten 4 Stunden, so war dies mit einer signifikant höheren Sterblichkeit assoziiert.

In logistischen Regressionsmodellen sank die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 2,8 % pro BIS-Anstieg um einen Zähler. Durch die Kombination von BIS und SR mit

der initialen Untersuchung von Pupillen- und Trachealreflex konnte die Spezifität und Sensitivität deutlich gesteigert werden.

Im Rahmen der Studie konnten weitere Prognosefaktoren zusammengetragen werden. Eine protrahierte Reanimation(> 15 min), eine Asystolie oder PEA als Initialrhythmus, fehlende Hypothermiebehandlung, hoher Katecholaminverbrauch, und eine Azidose ( $\text{pH} \leq 7,2$ ) waren signifikant häufiger mit einem schlechten vitalen Outcome assoziiert.

Das BIS-Monitoring ist insbesondere innerhalb der ersten 4 Stunden eine wertvolle Ergänzung der klinischen Parameter. Es ist leicht anwendbar und schnell verfügbar. BIS und SR in Kombination können innerhalb der ersten 4 Stunden einen schlechten vitalen Outcome mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen. Die Aussagekraft kann durch einfache klinische Untersuchungen (Pupillen/Trachealreflex) weiter gesteigert werden.



## 6. Literatur

1. Cooper, J.A., J.D. Cooper, and J.M. Cooper, *Cardiopulmonary resuscitation: history, current practice, and future direction*. Circulation, 2006. 114(25): p. 2839-49.
2. Safar, P., et al., *Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man*. Jama, 1961. 176: p. 574-6.
3. Lown, B., R. Amarasingham, and J. Neuman, *New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge*. Jama, 1962. 182: p. 548-55.
4. Hallstrom, A., et al., *Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation*. N Engl J Med, 2000. 342(21): p. 1546-53.
5. Ewy, G.A., et al., *Improved neurological outcome with continuous chest compressions compared with 30:2 compressions-to-ventilations cardiopulmonary resuscitation in a realistic swine model of out-of-hospital cardiac arrest*. Circulation, 2007. 116(22): p. 2525-30.
6. Handley, A.J., et al., *European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators*. Resuscitation, 2005. 67 Suppl 1: p. S7-23.
7. Callans, D.J., *Out-of-hospital cardiac arrest--the solution is shocking*. N Engl J Med, 2004. 351(7): p. 632-4.
8. Waalewijn, R.A., R. de Vos, and R.W. Koster, *Out-of-hospital cardiac arrests in Amsterdam and its surrounding areas: results from the Amsterdam resuscitation study (ARREST) in 'Utstein' style*. Resuscitation, 1998. 38(3): p. 157-67.
9. Herlitz, J., et al., *Resuscitation in Europe: a tale of five European regions*. Resuscitation, 1999. 41(2): p. 121-31.
10. Peberdy, M.A., et al., *Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation*. Resuscitation, 2003. 58(3): p. 297-308.
11. Madl, C. and M. Holzer, *Brain function after resuscitation from cardiac arrest*. Curr Opin Crit Care, 2004. 10(3): p. 213-7.
12. Schneider, A.P., 2nd, D.J. Nelson, and D.D. Brown, *In-hospital cardiopulmonary resuscitation: a 30-year review*. J Am Board Fam Pract, 1993. 6(2): p. 91-101.
13. Bottiger, B.W., et al., *Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area*. Heart, 1999. 82(6): p. 674-9.
14. Thömke, F., *Prognose kardiopulmonal reanimierter Patienten – ein Diskussionsbeitrag*. Deutsches Ärzteblatt, 2007. Jg. 104(42.19): p. 2879-2886.
15. Adrie, C., et al., *Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score*. Eur Heart J, 2006. 27(23): p. 2840-5.
16. Herlitz, J., et al., *Can we define patients with no chance of survival after out-of-hospital cardiac arrest?* Heart, 2004. 90(10): p. 1114-8.

17. Danciu, S.C., et al., *A predictive model for survival after in-hospital cardiopulmonary arrest*. Resuscitation, 2004. 62(1): p. 35-42.
18. Kaye, P., *Early prediction of individual outcome following cardiopulmonary resuscitation: systematic review*. Emerg Med J, 2005. 22(10): p. 700-5.
19. Cohn, A.C., et al., *Analysis of clinical outcomes following in-hospital adult cardiac arrest*. Intern Med J, 2004. 34(7): p. 398-402.
20. Cooper, S. and J. Cade, *Predicting survival, in-hospital cardiac arrests: resuscitation survival variables and training effectiveness*. Resuscitation, 1997. 35(1): p. 17-22.
21. Hollenberg, J., et al., *Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew--witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation*. Circulation, 2008. 118(4): p. 389-96.
22. Engdahl, J., et al., *Factors affecting short- and long-term prognosis among 1069 patients with out-of-hospital cardiac arrest and pulseless electrical activity*. Resuscitation, 2001. 51(1): p. 17-25.
23. Booth, C.M., et al., *Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest*. Jama, 2004. 291(7): p. 870-9.
24. Gottschalk, A., et al., *Influence of early defibrillation on the survival rate and quality of life after CPR in prehospital emergency medical service in a German metropolitan area*. Resuscitation, 2002. 53(1): p. 15-20.
25. Krittayaphong, R., et al., *Early defibrillation: a key for successful outcome of in-hospital cardiac arrest*. J Med Assoc Thai, 2009. 92 Suppl 2: p. S1-5.
26. Jennings, P.A., et al., *Out-of-hospital cardiac arrest in Victoria: rural and urban outcomes*. Med J Aust, 2006. 185(3): p. 135-9.
27. Yang, L., et al., *Spontaneous gasping increases the ability to resuscitate during experimental cardiopulmonary resuscitation*. Crit Care Med, 1994. 22(5): p. 879-83.
28. Behringer, W., et al., *Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome*. Ann Intern Med, 1998. 129(6): p. 450-6.
29. Thomke, F., et al., *Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus*. BMC Neurol, 2005. 5: p. 14.
30. Koenig, M.A., P.W. Kaplan, and N.V. Thakor, *Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest*. Neurol Clin, 2006. 24(1): p. 89-106.
31. Zingler, V.C., et al., *Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest*. Eur Neurol, 2003. 49(2): p. 79-84.
32. Bottiger, B.W., et al., *Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans*. Circulation, 2001. 103(22): p. 2694-8.
33. Berek, K., et al., *Early determination of neurological outcome after prehospital cardiopulmonary resuscitation*. Stroke, 1995. 26(4): p. 543-9.
34. Ajisaka, H., *Early electroencephalographic findings in patients with anoxic encephalopathy after cardiopulmonary arrest and successful resuscitation*. J Clin Neurosci, 2004. 11(6): p. 616-8.
35. Yamashita, S., et al., *Prognostic value of electroencephalogram (EEG) in anoxic encephalopathy after cardiopulmonary resuscitation: relationship*

- among anoxic period, EEG grading and outcome. Intern Med, 1995. 34(2): p. 71-6.
36. Zandbergen, E.G., et al., *Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation*. Intensive Care Med, 2003. 29(11): p. 1911-5.
  37. Zandbergen, E.G., et al., *SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses?* Neurology, 2006. 67(4): p. 583-6.
  38. Torbey, M.T., et al., *Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest*. Stroke, 2000. 31(9): p. 2163-7.
  39. Arbelaez, A., M. Castillo, and S.K. Mukherji, *Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. 20(6): p. 999-1007.
  40. Edgren, E., et al., *Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study*. Resuscitation, 2003. 57(2): p. 161-70.
  41. Zandbergen, E.G., et al., *Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma*. Lancet, 1998. 352(9143): p. 1808-12.
  42. Mandel, R., et al., *Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study*. J Pediatr, 2002. 141(1): p. 45-50.
  43. Vivien, B., et al., *Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients*. Intensive Care Med, 2002. 28(4): p. 419-25.
  44. Szekely, B., et al., *Value of bispectral index monitoring during cardiopulmonary resuscitation*. Br J Anaesth, 2002. 88(3): p. 443-4.
  45. Kluger, M.T., *The bispectral index during an anaphylactic circulatory arrest*. Anaesth Intensive Care, 2001. 29(5): p. 544-7.
  46. Azim, N. and C.Y. Wang, *The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: a potential predictor of cerebral perfusion*. Anaesthesia, 2004. 59(6): p. 610-2.
  47. Merat, S., et al., *[BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia]*. Can J Anaesth, 2001. 48(11): p. 1066-9.
  48. Morimoto, Y., et al., *The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia*. Anesth Analg, 2005. 100(1): p. 158-61.
  49. Sigl, J.C. and N.G. Chamoun, *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram*. J Clin Monit, 1994. 10(6): p. 392-404.
  50. Barnett, T.P., et al., *Bispectrum analysis of electroencephalogram signals during waking and sleeping*. Science, 1971. 172(981): p. 401-2.
  51. Wilhelm, W.J.B.S.K., *Überwachung der Narkosetiefe*. 1.Auflage ed. 2005: Deutscher Ärzte-Verlag. 89-104.
  52. Rampil, I.J., *A primer for EEG signal processing in anesthesia*. Anesthesiology, 1998. 89(4): p. 980-1002.
  53. Glass, P.S., et al., *Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers*. Anesthesiology, 1997. 86(4): p. 836-47.
  54. Strachan, A.N. and N.D. Edwards, *Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanil and propofol on bispectral index and sedation*. Br J Anaesth, 2000. 84(4): p. 489-90.
  55. Koitabashi, T., J.W. Johansen, and P.S. Sebel, *Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined*

- propofol/regional anesthesia*. *Anesth Analg*, 2002. 94(6): p. 1530-3, table of contents.
56. Schultz, A., et al., *Comparison of Narcotrend Index, Bispectral Index, spectral and entropy parameters during induction of propofol-remifentanyl anaesthesia*. *J Clin Monit Comput*, 2008.
  57. Hirota, K., et al., *The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia*. *Eur J Anaesthesiol*, 1999. 16(11): p. 779-83.
  58. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. 12(3): p. 189-98.
  59. Vanston, V.J., et al., *Predictors of Poor Neurologic Outcome in Patients Undergoing Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest*. *South Med J*.
  60. Weston, C.F., R.J. Wilson, and S.D. Jones, *Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a multivariate analysis*. *Resuscitation*, 1997. 34(1): p. 27-34.
  61. Herlitz, J., et al., *Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry*. *Am J Emerg Med*, 2007. 25(9): p. 1025-31.
  62. Mullner, M., et al., *The influence of chronic prearrest health conditions on mortality and functional neurological recovery in cardiac arrest survivors*. *Am J Med*, 1998. 104(4): p. 369-73.
  63. Holler, N.G., et al., *Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2007. 75(1): p. 23-8.
  64. Yi, H.J., et al., *Factors associated with survival and neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation of neurosurgical intensive care unit patients*. *Neurosurgery*, 2006. 59(4): p. 838-45; discussion 845-6.
  65. Chang, S.H., et al., *Who survives cardiac arrest in the intensive care units?* *J Crit Care*, 2009. 24(3): p. 408-14.
  66. Sunde, K., et al., *Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2007. 73(1): p. 29-39.
  67. Graf, J., et al., *Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest*. *Crit Care*, 2008. 12(4): p. R92.
  68. Holmberg, M., S. Holmberg, and J. Herlitz, *Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden*. *Resuscitation*, 2002. 54(1): p. 37-45.
  69. Takasu, A., T. Sakamoto, and Y. Okada, *Arterial base excess after CPR: the relationship to CPR duration and the characteristics related to outcome*. *Resuscitation*, 2007. 73(3): p. 394-9.
  70. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 557-63.
  71. Werling, M., et al., *Treatment and outcome in post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced*. *Resuscitation*, 2007. 73(1): p. 40-5.
  72. Sterz, F., et al., *Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works*. *Curr Opin Crit Care*, 2003. 9(3): p. 205-10.
  73. Zandbergen, E.G., et al., *Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma*. *Neurology*, 2006. 66(1): p. 62-8.

74. Fredriksson, M., et al., *In-hospital cardiac arrest--an Utstein style report of seven years experience from the Sahlgrenska University Hospital*. Resuscitation, 2006. 68(3): p. 351-8.
75. Kaernsted, B., et al., *[In-hospital cardiopulmonary resuscitation at Landspítali University Hospital in Reykjavík]*. Laeknabladid, 2009. 95(7-8): p. 509-14.
76. Rakic, D., et al., *In-hospital cardiac arrest and resuscitation outcomes: rationale for sudden cardiac death approach*. Croat Med J, 2005. 46(6): p. 907-12.
77. Axelsson, C., et al., *Characteristics and outcome among patients suffering from out-of-hospital cardiac arrest with the emphasis on availability for intervention trials*. Resuscitation, 2007. 75(3): p. 460-8.
78. Franek, O., M. Pokorna, and P. Sukupova, *Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic-The Utstein-style report*. Resuscitation.
79. Schneider, A., B.W. Bottiger, and E. Popp, *Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest*. Anesth Analg, 2009. 108(3): p. 971-9.
80. Graves, J.R., et al., *Survivors of out of hospital cardiac arrest: their prognosis, longevity and functional status*. Resuscitation, 1997. 35(2): p. 117-21.
81. Stammet, P., et al., *Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2009. 80(4): p. 437-42.
82. Shibata, S., et al., *Use of the bispectral index during the early postresuscitative phase after out-of-hospital cardiac arrest*. J Anesth, 2005. 19(3): p. 243-6.
83. Fatovich, D.M., et al., *An observational study of bispectral index monitoring for out of hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2006. 69(2): p. 207-12.
84. Hayashida, M., et al., *Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy*. Br J Anaesth, 2004. 92(5): p. 662-9.
85. Umegaki, N., et al., *A marked decrease in bispectral index with elevation of suppression ratio by cervical haematoma reducing cerebral perfusion pressure*. J Clin Neurosci, 2003. 10(6): p. 694-6.
86. Hashimoto, H., H. Nakamura, and K. Hirota, *Marked reduction in bispectral index with severe bradycardia without hypotension in a diabetic patient undergoing ophthalmic surgery*. J Anesth, 2008. 22(3): p. 300-3.
87. Estruch-Perez, M.J., et al., *Bispectral index changes in carotid surgery*. Ann Vasc Surg. 24(3): p. 393-9.
88. Kodaka, M., et al., *Does bilateral bispectral index monitoring (BIS) detect the discrepancy of cerebral reperfusion during carotid endarterectomy?* J Clin Anesth, 2009. 21(6): p. 431-4.
89. Losasso, T.J., et al., *Electroencephalographic monitoring of cerebral function during asystole and successful cardiopulmonary resuscitation*. Anesth Analg, 1992. 75(6): p. 1021-4.
90. Alkire, M.T., *Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers*. Anesthesiology, 1998. 89(2): p. 323-33.
91. Lallemand, M.A., et al., *Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation*. Br J Anaesth, 2003. 91(3): p. 341-6.
92. Andrzejowski, J., et al., *The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation*. Anaesthesia, 2000. 55(8): p. 761-3.

93. Myles, P.S. and S. Cairo, *Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury*. Anesth Analg, 2004. 98(3): p. 706-7, table of contents.
94. Dahaba, A.A., *Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state*. Anesth Analg, 2005. 101(3): p. 765-73.
95. Renna, M., et al., *Biasing effect of the electromyogram on BIS: a controlled study during high-dose fentanyl induction*. J Clin Monit Comput, 2002. 17(6): p. 377-81.
96. Gilbert, T.T., et al., *Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients*. Crit Care Med, 2001. 29(10): p. 1996-2000.
97. Seder, D.B., et al., *The bispectral index and suppression ratio are very early predictors of neurological outcome during therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. Intensive Care Med. 36(2): p. 281-8.
98. Renna, M., J. Handy, and A. Shah, *Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia*. Anesth Analg, 2003. 96(5): p. 1380-5, table of contents.
99. Vivien, B., O. Langeron, and B. Riou, *Increase in bispectral index (BIS) while correcting a severe hypoglycemia*. Anesth Analg, 2002. 95(6): p. 1824-5.
100. Yeganeh, N., et al., *Correlation between bispectral index and predicted effect-site concentration of propofol in different levels of target-controlled, propofol induced sedation in healthy volunteers*. Arch Iran Med. 13(2): p. 126-34.
101. Liu, J., H. Singh, and P.F. White, *Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation*. Anesthesiology, 1996. 84(1): p. 64-9.
102. Suzuki, M., et al., *Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation*. J Clin Monit Comput, 1998. 14(5): p. 373.
103. Chollet-Xemard, C., et al., *Bispectral index monitoring is useless during cardiac arrest patients' resuscitation*. Resuscitation, 2009. 80(2): p. 213-6.
104. Pawlik, M.T., et al., *Bispectral index monitoring during cardiopulmonary resuscitation repeated twice within 8 days in the same patient: a case report*. Int J Emerg Med, 2008. 1(3): p. 209-12.
105. Fabregas, N., et al., *Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury?* Anesthesiology, 2004. 101(1): p. 43-51.
106. Wijdicks, E.F., et al., *Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2006. 67(2): p. 203-10.
107. Goodman, P.G., A.R. Mehta, and M.R. Castresana, *Predicting ischemic brain injury after intraoperative cardiac arrest during cardiac surgery using the BIS monitor*. J Clin Anesth, 2009. 21(8): p. 609-12.

## 7. Anhang

### I. Datenblatt zur Patientenerfassung

<u>Klinikum der Universität Regensburg</u>	
<u>Bis-Studie</u>	
<u>Patienteninformationen</u>	
Name :	
Vorname:	
Geburtsdatum:	
Station:	
<b>Beginn Bis- Messung:</b>	<b>Ende Bis- Messung:</b>
Reanimationsgrund:	
Outcome:	
<b>Besondere Vorkommnisse:</b>	
<b>Drop out : ja/nein</b>	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45	

## II. Erfassungsbogen für den Beobachtungszeitraum von 72h.

### Abkürzungsverzeichnis für den Patientenerfassungsbogen

art. pCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
art. pO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
BIS	Bispektralindex
CPC	Cerebral Performance Category Score
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
EMG	Elektromyographische Aktivität
GCS	Glasgow Coma Scale
KSS	Kreislaufstillstand
no flow time	Zeit zwischen Kreislaufstillstand und Reanimationsbeginn
OP	Operation
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
RR	Blutdruck
SpO <sub>2</sub>	Periphere Sauerstoffsättigung
SQI	Signal Quality Index
SR	Suppression Ratio
VE	Vorerkrankungen

### BIS-STUDIE

Patient	Diagn:	Med.:	Auffinden	ROSC
Alter			Alarmierung	CPR-Abbruch
Gr	VE:		Eintreffen	Defi
KG			Dauer KSS	Supra
	OP:		Initiale HRS	

Zeit	0	15	30	45	60	90	120	150	180	240	300	360	9h	12h	18h	21h	24h	30h	36h	42h	48h	54h	60h	66h	72h
Supra																									
Vasopressin																									
Atropin																									
NaHCO <sub>3</sub>																									
HF																									
RR																									
SaO <sub>2</sub>																									
Temp																									
BZ																									
Pupill status																									
Cornealrefl.																									
Schluckrefl.																									
GCS																									
CPS																									
BIS																									
SR																									
EMG																									
SQI																									
Midazolam																									
Propofol																									
Fentanyl/Opiat																									
Ketanest																									
Muskelrelax.																									
Manipulation																									
endotr. CO <sub>2</sub>																									
SAPSII																									
ICP																									
TCD																									
CCT-Himdr.																									
CCT-Isch./Blut																									
BGA																									
Na+																									
ED																									



### III. Patientenaufklärung

Universitätsklinikum, Abteilung Anästhesiologie  
D-93042 Regensburg



**Klinik für Anästhesiologie**  
Ärztlicher Direktor:  
**Prof. Dr. med. Bernhard Graf, Msc.**

Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
D-93042 Regensburg  
Telefon 0941-944-7801  
Telefax 0941-944-7802

#### PATIENTENINFORMATION

Titel der Studie:

**Prädiktiver Wert des Neuromonitorings mittels bispektralem Index für das Überleben u. neurologische Outcome kardiopulmonal reanimierter Patienten**

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrter Betreuer,**

Sie, (bzw. der von Ihnen betreute Patient) mussten im Rahmen Ihres stationären Aufenthaltes mit Hilfe von Medikamenten oder auch durch Herzdruckmassage wiederbelebt werden. Im Rahmen dieser Wiederbelebung wurden bei Ihnen neben dem EKG auch Hirnströme mittels eines transportablen EEG-Gerätes (EEG: Elektroenzephalogramm) aufgezeichnet, um die Gehirnfunktion während der Wiederbelebung u. bis zu 72h nach Eintritt des Ereignisses während der intensivmedizinischen Behandlung zu überwachen. Die Hirnströme wurde über eine kleine Klebeelektrode, die auf die Stirn geklebt wurde abgeleitet u. mit Hilfe des EEG-Monitors aufgezeichnet u. automatisch ausgewertet.

Leider kommt es nicht bei allen Patienten, die sich von Seiten der Herzkreislaufsystem wieder erholen, auch zu einer Erholung des Gehirns bzw. zentralen Nervensystems. Wir möchten deshalb anhand dieser Daten überprüfen, ob diese Methode geeignet ist die Hirnfunktion während der Reanimation zu überwachen u. ob sie darüberhinaus auch geeignet ist vorherzusagen, ob sich die Patienten nach erfolgreicher Reanimation bezüglich Ihrer Hirnfunktionen wieder erholen. Aus diesem Grund erfolgt vor Entlassung aus der Klinik u. 1 Monat nach der Entlassung nochmals eine kurze neurologische Untersuchung. Die diagnostischen u. therapeutischen Maßnahmen sind also bis auf die EEG-Überwachung u. die 2 neurologischen Untersuchungen die gleichen wie bei Patienten, die nicht an dieser Studie teilnehmen, so daß ein zusätzliches Risiko oder andere Nachteile für Studienteilnehmer ausgeschlossen werden können.

Mit der Teilnahme an der hier beschriebenen Studie willigen Sie ein, daß die EEG-Daten, sowie die klinischen Daten u. Untersuchungsbefunde, die während Ihrer notfall- u. intensivmedizinischen Behandlung, sowie der neurologischen Untersuchungen erhoben wurden in anonymisierter Form ausgewertet u. veröffentlicht werden dürfen. Nachteile bzw. zusätzliche Risiken sind

nicht zu erwarten.

**FREIWILLIGKEIT:**

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Betreuung.

**ERREICHBARKEIT DER PRÜFÄRZTE:**

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgende Ansprechpartner unter der Telefonnummer erreichen.

OA Dr. M. Pawlik:	Telefon: 7811/7810	Funk: 84-0573
OA Prof. Dr. Bein:	Telefon: 6953	Funk: 84-0511
OA Dr. Müller:	Telefon: 7350	Funk: 84-1605
OA Dr. Wrede:	Telefon: 7175	Funk: 84-1506

In Notfällen gilt folgende Nummer: Funk: 84-0591

**VERSICHERUNG:**

Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießen Sie Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen. Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf die klinische Studie zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Prüfarzt.

**SCHWEIGEPFLICHT/DATENSCHUTZ:**

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieser klinischen Studie betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in pseudonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden. Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen. Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

## IV. Einwilligungserklärung

Universitätsklinikum, Abteilung Anästhesiologie  
D-93042 Regensburg



**Klinik für Anästhesiologie**  
Ärztlicher Direktor:  
**Prof. Dr. med. Bernhard Graf, MSc**

Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
D-93042 Regensburg  
Telefon 0941-944-7801  
Telefax 0941-944-7802

### EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

**Name der Studie: Prädiktiver Wert des Neuromonitorings mittels bisprektralem Index für das Überleben u. neurologische Outcome kardiopulmonal reanimierter Patienten.**

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr. ....  
ausreichend erklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....  
(Name des Patienten/Betreuers)

.....  
(Unterschrift des Betreuers)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten)

#### INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
- 2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....  
(Name des Patienten/Betreuers)

.....  
(Unterschrift des Betreuers)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten)

## V. Mini Mental-State-Test

Verwendet zur neurologischen Evaluation bei Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten

### Mini-Mental State Examination (MMSE)

- (0 / 1) 1. Was für ein Datum ist heute?  
(0 / 1) 2. Welche Jahreszeit?  
(0 / 1) 3. Welches Jahr haben wir?  
(0 / 1) 4. Welcher Wochentag ist heute?  
(0 / 1) 5. Welcher Monat?
- (0 / 1) 6. Wo sind wir jetzt ? welches Bundesland?  
(0 / 1) 7. welcher Landkreis/welche Stadt?  
(0 / 1) 8. welche Stadt/welcher Stadtteil?  
(0 / 1) 9. welches Krankenhaus?  
(0 / 1) 10. welche Station/welches Stockwerk?
- (0 / 1) 11. Bitte merken Sie sich: Apfel  
(0 / 1) 12. Pfennig  
(0 / 1) 13. Tisch  
Anzahl der Versuche:
- Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie Stuhl rückwärts:
- (0 / 1) 14. 93 L  
(0 / 1) 15. 86 H  
(0 / 1) 16. 79 U  
(0 / 1) 17. 72 T  
(0 / 1) 18. 65 S
- (0 / 1) 19. Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben ? Apfel  
(0 / 1) 20. Pfennig  
(0 / 1) 21. Tisch
- (0 / 1) 22. Was ist das? Uhr  
(0 / 1) 23. Bleistift/Kugelschreiber  
(0 / 1) 24. Sprechen Sie nach: "Kein wenn und oder aber."
- Machen Sie bitte folgendes:  
(0 / 1) 25. Nehmen Sie bitte das Blatt in die Hand,  
(0 / 1) 26. Falten Sie es in der Mitte und  
(0 / 1) 27. Lassen Sie es auf den Boden fallen
- (0 / 1) 28. Lesen Sie und machen Sie es bitte ("**Augen zu** !")  
(0 / 1) 29. Schreiben Sie bitte einen Satz (mind. Subjekt und Prädikat)  
(0 / 1) 30. Kopieren Sie bitte die Zeichnung (zwei Fünfecke)

## VI. Utstein-Protokoll zur Dokumentation der Reanimationsmaßnahmen

Dieses Reanimationsprotokoll wurde erstellt von Dr. Dr. Burkhard Dirks, Dr. Wolfgang Öchsner und Andreas Müller (Universitätsklinik Ulm)

## Abkürzungsverzeichnis für das Reanimationsprotokoll Regensburg

AED	Automatischer externer Defibrillator
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
GCS	Glasgow Coma Scale
i.v.	Intravenöse
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PEEP	Positive end expiratory pressure
RA	Rettungsassistent
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
RS	Rettungssanitäter
VF	Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

<b>Reanimationsprotokoll Ulm, Utstein Style</b>	
<b>Stand: 03/03</b>	
<b>NADOK-Protokollnummer:</b>	_____
<b>Patienteninitialen (Name / Vorname):</b>	_____
<b>Alter (in Jahren):</b>	_____
<b>Geschlecht:</b>	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
<b>Datum:</b>	__ __ . __ __ . __ __
<b>Einsatz-Nummer:</b>	_____

**Notfallgeschehen:**

Kollaps:    ☐ beobachtet    ☐ nicht beobachtet

geschätzte Kollapszeit:    \_\_ : \_\_ : \_\_ Uhr

Ursache des Kreislaufstillstands:    ☐

Kardial                                 ☐ Nicht-Kardial

Vermutete Ursache: \_\_\_\_\_

Ort des Kreislaufstillstandes:    ☐ Wohnung

☐ Öffentlichkeit

☐ Arbeitsplatz

☐ Sonstiges

**Maßnahmen vor Eintreffen des Rettungsdienstes:**

**Keine Maßnahmen vor Eintreffen des Rettungsdienstes**    ☐

Maßnahmen durch    ☐ Laie                      ☐ RA / RS    ☐ Arzt

Beginn:                                 \_\_ : \_\_ : \_\_ Uhr

Atemspende:                          ☐ Ja

Maskenbeatmung:                      ☐ Ja

Intubation:                                ☐ Ja

Thoraxkompression:                      ☐ Ja

I.v. Zugang:                                ☐ Ja

Sonstiges:                                 ☐ \_\_\_\_\_

**Zustand des Patienten bei Ankunft des ersten Rettungsmittels:**

Zyanose:    ☐ Ja

Atemung:    ☐ Vorhanden

☐ Schnappatmung

☐ Atemstillstand

Carotispuls:    ☐ Tastbar    ☐ Nicht-Tastbar

EKG-Rhythmus: ☐ VF    ☐ VT    ☐ PEA    ☐ Asystolie

CPR!-Beginn durch RD: ☐ RS / RA    ☐ Notarzt    \_\_ : \_\_ : \_\_ Uhr

# Reanimationsprotokoll Ulm, Utstein Style - Stand: 01/02

-2-

## Anamnese (Vorerkrankungen und Medikamente):



## Maßnahmen des Rettungsdienstes:

Maskenbeatmung:	<input type="checkbox"/> Ja		<b>Medikamente:</b>		
Larynxmaske:	<input type="checkbox"/> Ja	__ : __ Uhr		Vor 1. ROSC	Gesamt
Intubation:	<input type="checkbox"/> Ja	__ : __ Uhr	Adrenalinmenge (mg):	_____	
PEEP:	<input type="checkbox"/> Ja		Atropinmenge (mg):	_____	
Herzdruckmassage:	<input type="checkbox"/> Ja	__ : __ Uhr	Lidocainmenge (mg):	_____	
1. Defibrillation:	<input type="checkbox"/> manuell	<input type="checkbox"/> AED	Amiodaron (mg):	_____	
		__ : __ Uhr	Natriumbikarbonat (mval):	_____	
	Vor 1. ROSC <sup>2</sup>	Gesamt	Lyse:	_____	
Anzahl der Defibrillationen:	_____	_____	Evtl. Studienmedikation (Nr. / Menge):	_____	__ : __ Uhr
I.v. Zugang:		__ : __ Uhr			
<input type="checkbox"/> periphervenös (nicht V. jug. ext.)			Dopamin-Perfusor (250 mg / 50 ml)		
<input type="checkbox"/> Vena jugularis externa			Laufgeschwindigkeit (ml / h):	_____	
	<input type="checkbox"/> zentral				
	(Minimum) (Maximum)				
1. Adrenalin-Gabe:					
<input type="checkbox"/> intravenös	<input type="checkbox"/> endobronchial	__ : __ Uhr			

<sup>1</sup> Cardiopulmonale Reanimation RD = Rettungsdienst

<sup>2</sup> ROSC = Return of spontaneous circulation => Tastbarer Puls, egal welcher Dauer

**Reanimationsergebnis:**

Letzter Status am Notfallort: ☐ ROSC erstmals um \_\_:\_\_:\_\_ Uhr  
☐ Weiterhin CPR  
☐ Tod

Status bei Ankunft in der Klinik: ☐ ROSC  
☐ Weiterhin CPR  
☐ Tod

**Bei Patienten mit ROSC länger als 5 Minuten:**

5 Minuten nach ROSC: Atemfrequenz: \_\_\_\_\_ / min  
GCS (siehe unten): \_\_\_\_\_  
Hypothermie: ☐ Ja  
Blutdruck (mmHg) Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)  
5 Minuten nach ROSC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
15 Minuten nach ROSC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
30 Minuten nach ROSC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
60 Minuten nach ROSC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Gesamt-CPR-Zeit (Dauer des Minimalkreislaufes): \_\_\_\_\_ min

**Nur bei verstorbenen Patienten:**

Trat jemals ROSC auf? ☐ Ja ☐ Nein  
Zeitpunkt der Einstellung der CPR: \_\_:\_\_:\_\_ Uhr

**Patientenzustand bei Krankenhaus-Aufnahme:**

Zutreffende Punktezahlen bitte jeweils einkreisen und Gesamtsummen unten eintragen:

**Glasgow Coma Scale (GCS)**

Augenöffnen: Punktezahl  
spontan 4  
auf Aufforderung 3  
auf Schmerzreiz 2  
nicht 1  
Verbale Erwiderung:  
orientiert, prompt 5  
verwirrt 4  
inadäquat 3  
unverständlich 2  
keine 1  
Motorische Reaktion:  
gezielt auf Aufforderung 6  
gezielt auf Schmerz 5  
ungezielt auf Schmerz 4  
Beugemechanismen 3  
Streckmechanismen 2  
Keine 1

Summen: \_\_\_\_\_ Punkte

**Pittsburgh Brain Stem Score (PBSS)**

Punktezahl  
Lidreflex ja 2  
nein 1  
Cornealreflex ja 2  
nein 1  
Puppenaugenkopfphänomen ja 5  
nein 1  
Lichtreaktion rechte Pupille ja 2  
nein 1  
Lichtreaktion linke Pupille ja 2  
nein 1  
Husten- / Würgereflex ja 2  
nein 1

\_\_\_\_\_ Punkte

Anästhesiert / Sediert: ☐ Ja  
Relaxiert: ☐ Ja  
Intubiert: ☐ Ja  
Kontrolliert beatmet: ☐ Ja

Spontanatemfrequenz: \_\_\_\_\_ / min

Vielen Dank für Ihre Mühe!

## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt zuerst meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht hat und mir immer zur Seite stand, sowie meiner Freundin Sina für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank meinem Betreuer CA Dr. Michael Pawlik für die Überlassung des Themas, die gute, engagierte Betreuung und die konstruktive Zusammenarbeit.

Erwähnen möchte ich an dieser Stelle auch die Ulmer Kollegen Dr. Christian Riegger, PD Dr. Werner Klingler und Dr. Christoph Selig, ohne die wir nicht in der Lage gewesen wären, diese Studie in diesem Umfang durchführen zu können.

Dank gebührt auch den Ärzten und Pflegekräften der Intensivstationen der Universitätskliniken Regensburg und Ulm für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit auf Station.

Vor allem möchte ich den Mitarbeitern der Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg und den Rettungsassistenten bzw. Notärzten des NAW Standorts Regensburg Süd für die Kooperation und die Hilfe bei der Durchführung dieser Studie danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Alexander Fleiter von der Firma Aspect Medical Systems für die technische Unterstützung und die große Hilfsbereitschaft.



## 9. Lebenslauf

# Lebenslauf

### Timo Seyfried

20.04.1983, geb. in Pforzheim, Baden Württemberg

### Schulausbildung

1989 - 1993	Grundschule, Bad Wildbad und Würzburg
1993 - 1994	Hermann Hesse Gymnasium Calw
1994 - 2002	Schiller Gymnasium Pforzheim
1999 - 2000	High School Jahr in Blevins, Arkansas
2002	Abitur
<b>Wehrdienst</b>	
2002 - 2003	Grundwehrdienst in Dillingen und Ulm Donau

### Studium

Oktober	2003	Beginn Medizinstudium in Regensburg
August	2005	1.ärztliche Prüfung bestanden
November	2009	2.ärztliche Prüfung bestanden

### Famulaturen

Februar	bis April 2006	Innere	KH Vilshofen
September	bis Oktober 2006	Anästhesie	Uni Klinikum Regensburg
Februar	bis März 2007	Innere Intensiv	Uni Klinikum Regensburg
März	bis April 2007	Hämatoonkologie	Uni Klinikum Regensburg
August	bis September 2007	Neurochirurgie	MVZ Passau
März	bis April 2008	Radiologie	Radio-log Passau

### Praktisches Jahr

August	bis September 2008	Chirurgie	Uni Klinikum Regensburg
September	bis November 2008	Chirurgie	Kantonsspital Münsterlingen/Schweiz
November	bis Dezember 2008	Chirurgie	Uni Klinikum Regensburg
Januar	bis Februar 2009	Innere	Regionalspital Langnau/Schweiz
März	bis April 2009	Innere	Uni Klinikum Regensburg
April	bis Juli 2009	Anästhesiologie	Uni Klinikum Regensburg

Seit Dezember 2009 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Regensburg, Direktor Prof. Dr. Bernhard Graf, MSc.